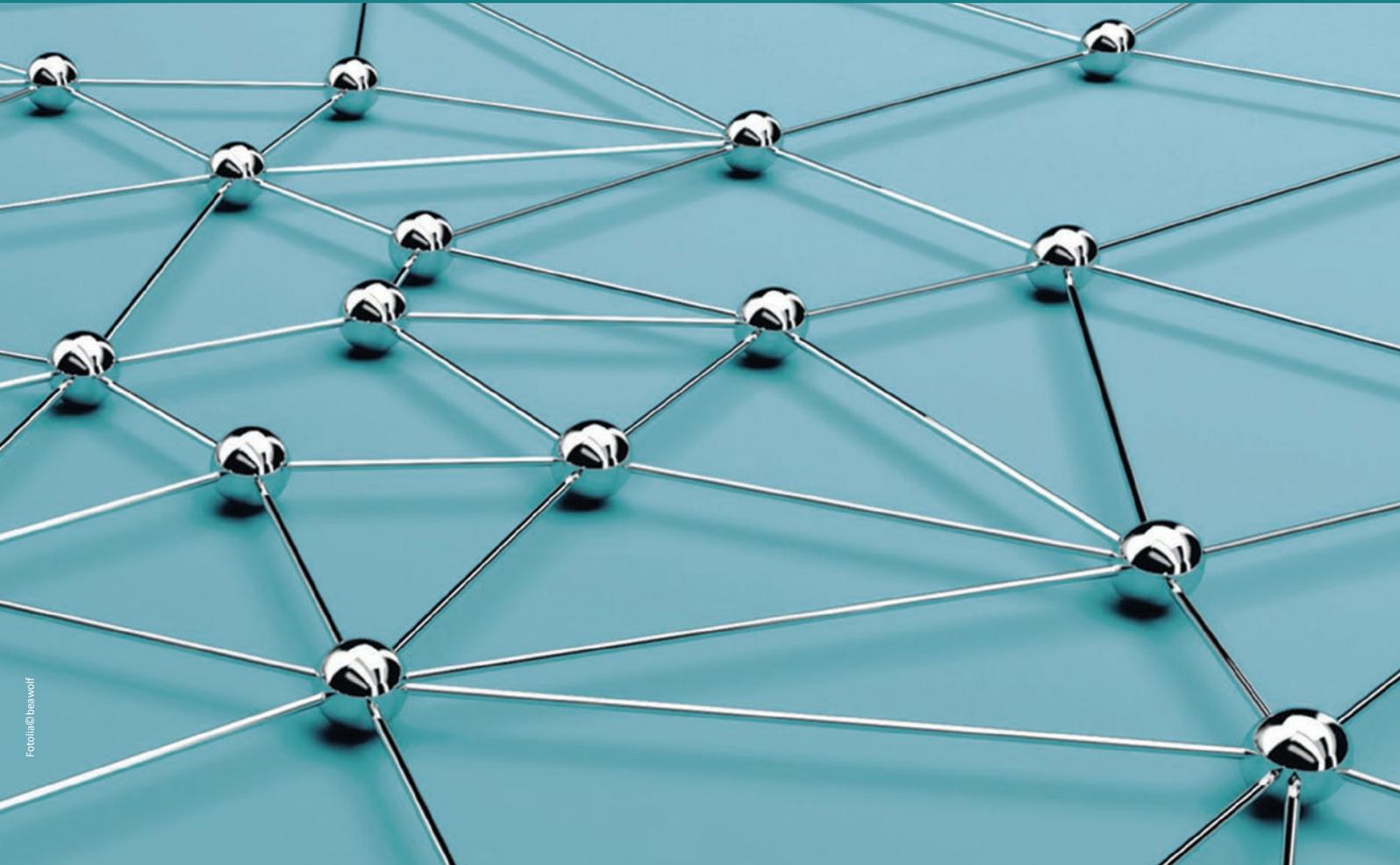


## Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“



Fotolia© beawolf

## Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland

**2011 – 2018**

**Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit**



## § Vorwort

Neue Arzneimittel sind Hoffnungsträger: für Heilung, für ein längeres Leben, für die Linderung von Leiden oder die Vorbeugung von Krankheiten. Der Zugang zu neuen Arzneimitteln ist für die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften ein zentrales Thema. An dieser Schnittstelle zwischen Grundlagen und Patientenbetreuung wird weitere Forschung gefördert und die Versorgung gestaltet.

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat seit der Einführung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) im Jahr 2011 eine zentrale Rolle für die Verfügbarkeit und den Einsatz innovativer Medikamente erlangt. Bis Ende 2018 wurden 344 Verfahren mit einer Festlegung abgeschlossen. Die Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) legt hier gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) eine aktuelle Auswertung der bisherigen Verfahren vor.

Die vorliegende Publikation wird gleichzeitig als 13. Band der Gesundheitspolitischen Schriftenreihe der DGHO herausgegeben.

Die inhaltlichen Schwerpunkte der diesjährigen Analyse sind „Gerechtigkeit“ und „Nachhaltigkeit“. Gerechtigkeit thematisiert die dramatischen Unterschiede in den Bewertungen der verschiedenen Fachgebiete. Die aktuelle Methodik und die Spruchpraxis des G-BA sind eher auf Arzneimittel mit kurzfristig messbarem Nutzen als für chronische Erkrankungen geeignet. Nachhaltigkeit thematisiert die Notwendigkeit einer schnellen Entscheidungsfindung auf der Basis unreifer Daten. Die Festlegungen späterer Neubewertungen weichen oft von der Erstbewertung ab.

In dem begleitenden Positionspapier greifen AWMF und DGHO offene Fragen auf und machen Vorschläge zur Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens im nationalen und im europäischen Kontext.

Wir laden alle zur konstruktiven Diskussion ein.



*Rolf Kreienberg*

Prof. Dr. R. Kreienberg, Präsident der AWMF



*M. Hallek*

Prof. Dr. M. Hallek, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

## § Beteiligte Fachgesellschaften und Experten

Vorsitzender: Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Stellvertreter Vorsitzender: Prof. Dr. Focke Ziemssen

Fachgesellschaft / Institution	Abkürzung	Experte
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	AWMF	Dr. M. Nothacker
Deutsche Diabetes Gesellschaft	DDG	Prof. Dr. D. Müller-Wieland Prof. Dr. B. Gallwitz
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	DEGAM	Prof. Dr. E. Baum Dr. F. Holzinger
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	DGE	PD Dr. J. Feldkamp
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie	DGE	Prof. Dr. H. Hamer
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	Prof. Dr. M. Beckmann
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie	DGGÖ	Prof. Dr. R. Busse
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	DGHO	Prof. Dr. C. Bokemeyer Prof. Dr. M. Hallek Prof. Dr. D. Lüftner Prof. Dr. F. Weißinger Prof. Dr. B. Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	DGI	Prof. Dr. O. Witzke
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	DGIM	Prof. Dr. T. Sauerbruch
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung	DGK	Prof. Dr. B. Nowak
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	GMDS	Prof. Dr. U. Mansmann
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	DGN	Prof. Dr. H. Hamer Prof. Dr. W. H. Oertel
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	DGP	Prof. Dr. P. Herth
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	DGPPN	Prof. Dr. G. Gründer
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	DGRh	Prof. Dr. K. Krüger
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU	Prof. Dr. M. - S. Michel Prof. Dr. M. - O. Grimm
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	DGVS	PD Dr. P. Lynen Prof. Dr. B. Siegmund
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG	Dr. J. Bruns Prof. Dr. D. Schadendorf
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	DOG	Prof. Dr. F. Ziemssen

# § Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	6
<b>2. Einleitung</b>	7
<b>3. Abgeschlossene Verfahren</b>	9
3. 1. Anzahl der Verfahren im Jahr 2018	9
3. 2. Verteilung der Fachgebiete	9
3. 3. Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status)	10
3. 4. Subgruppen / Subpopulationen	10
3. 5. Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
3. 5. 1. Änderung der ZVT im Laufe des Verfahrens	12
3. 5. 2. Disclaimer des G-BA	12
3. 5. 3. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)	12
3. 6. Berichte des IQWiG	13
3. 7. Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Experten	15
3. 8. Addenda (IQWiG) / Amendments (G-BA)	16
<b>4. Festlegungen</b>	17
4. 1. Alle Fachgebiete	17
4. 2. Einzelne Fachgebiete	18
4. 3. Vergleich der Fachgebiete	23
4. 3. 1. Zusatznutzen nicht belegt	23
4. 3. 2. Zusatznutzen nicht quantifizierbar	24
4. 3. 3. Beträchtlicher Zusatznutzen	25
4. 4. Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status)	26
<b>5. Endpunkte</b>	27
5. 1. Wie messen wir den Wert neuer Arzneimittel?	27
5. 2. Mortalität / Letalität	27
5. 3. Morbidität	30
5. 4. Lebensqualität	32
5. 5. Nebenwirkungen	32
<b>6. Nachhaltigkeit</b>	34
6. 1. Neue Bewertungskategorien	34
6. 1. 1. Zusatznutzen nicht belegt	34
6. 1. 1. 1. Kein Zusatznutzen oder keine Daten?	34
6. 1. 1. 2. Zusatznutzen nicht belegt, aber ...	35
6. 1. 2. Zusatznutzen nicht quantifizierbar, aber ...	36
6. 2. Neubewertungen	37
6. 3. Vergleich von Erst- und Neubewertungen	38
6. 4. Vergleich der geschätzten Zahlen betroffener Patienten in Deutschland	40
6. 5. Opt-out und Marktrücknahmen	41
<b>7. Literatur</b>	44
<b>8. Abkürzungen</b>	45
<b>Anhang A</b>	46
<b>Anhang B</b>	49
<b>Impressum</b>	51

## § 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel ist inzwischen ein etabliertes Verfahren. Die Kommission Nutzenbewertung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) eine kritische Analyse der bis Ende 2018 abgeschlossenen 344 Verfahren mit 684 Subgruppen durchgeführt. Inhaltliche Schwerpunkte sind Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit.

Neue Arzneimittel kamen auch 2018 vor allem aus der Onkologie, gefolgt von der Infektiologie und der Diabetologie. Im Mittel der letzten Jahre machen Arzneimittel mit einem Orphan-Drug-Status etwa ein Viertel der Verfahren aus. Die Rate der Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen war im Jahr 2018 deutlich rückläufig, im zeitlichen Zusammenhang mit Kritik an den Kriterien zur Bildung von Subgruppen und der juristischen Auseinandersetzung über die Mischpreisbildung. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgte den Vorschlägen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Zusatznutzen bei etwa 70% der Entscheidungen. Auch im Jahr 2018 gab es Arzneimittel, bei denen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Verlauf des Verfahrens geändert wurde. Die Anpassung des AMNOG im Rahmen des geplanten Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) mit dem Ziel der Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften in der frühen Phase der Nutzenbewertung ist geeignet, die ZVT besser an den jeweiligen Stand des Wissens anzupassen. Die Zahl von Addenda/Amendments nimmt nicht weiter zu, ist aber auch im Jahr 2018 sehr hoch. Sie beeinträchtigen die Transparenz des gesamten Verfahrens.

Bei 61% aller Subgruppen/Subpopulationen seit 2011 wurde der Zusatznutzen als „nicht belegt“ bewertet. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Fachgebieten sind sehr groß. Der relative Anteil von Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ reicht von 26% in der Pädiatrie bis zu 90% in Diabetologie, Psychiatrie und Rheumatologie. Der relative Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ ist mit 51% am höchsten in der Pädiatrie, gefolgt von der Hämatologie. Die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ wurde am häufigsten bei Krebsmedikamenten getroffen. Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status profitieren von den Regelungen des AMNOG, da der Zusatznutzen auch bei geringer Evidenz als belegt gilt.

Bei der Bewertung des Einflusses eines neuen Arzneimittels auf Parameter der Morbidität zeigen sich die größten Unterschiede zwischen Zulassung und früher Nutzenbewertung. Diskrepanzen betreffen vor allem die Bewertung von Endpunkten auf der Basis technischer Parameter wie Laborwerte oder Bildgebung. In der Onkologie ist der Anteil von Verfahren mit systematischer Erfassung der Lebensqualität seit Beginn des AMNOG-Verfahrens von <60% auf >80% gestiegen.

Der G-BA hat in den letzten Jahren zusätzliche Formulierungen in die Beschlüsse sowohl in der Kategorie „Zusatznutzen nicht belegt“ als auch in „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ eingeführt. Diese stellen eine eigene Bewertung dar. Bei der Kategorie „Zusatznutzenbewertung nicht belegt“ fehlt die Differenzierung zwischen einem fehlenden Beleg aufgrund eines validen Vergleichs oder aufgrund fehlender Daten.

Neubewertungen machen etwa 15% der Verfahren der frühen Nutzenbewertung aus. Bei Neubewertungen wurden die Festlegungen bei 46% der Subgruppen gegenüber der Erstbewertung geändert. Auch die geschätzte Zahl der in Deutschland betroffenen Patienten wurde in 35% der Verfahren bei der Neubewertung geändert.

## § 2. Einleitung

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG\*) ist inzwischen ein etabliertes Verfahren [1], siehe **Abbildung 1**.

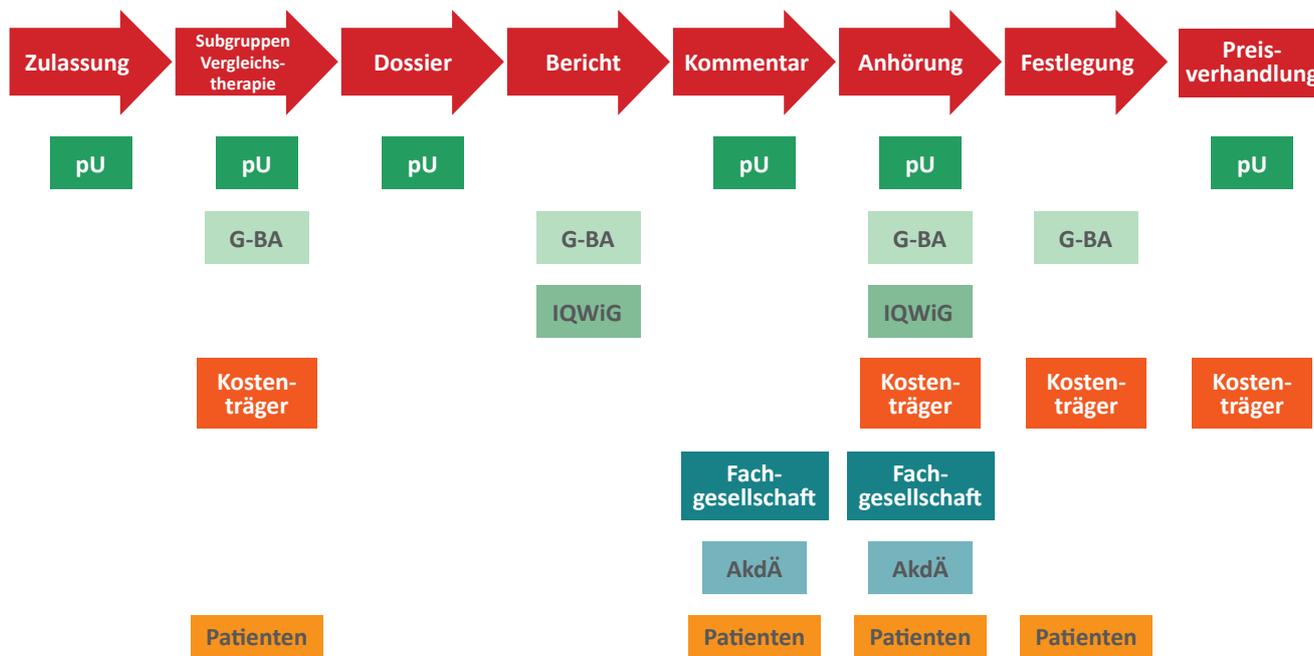


Abbildung 1: Schema des Ablaufs der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG

Legende: AkdÄ - Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU – pharmazeutischer Unternehmer

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften begleiten den Prozess sowohl aus der methodisch-wissenschaftlichen als auch aus der ärztlichen Sicht. Bereits 2017 und 2018 hat die Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ der AWMF zusammen mit der DGHO eine Zusammenstellung der bisherigen Festlegungen publiziert [2, 3]. Darin wurden sowohl die Stärken als auch die Schwächen und Lücken des Systems adressiert.

Der Gesetzgeber hat inzwischen mehrfach Korrekturen des AMNOG verabschiedet. Zuletzt hat er im GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (GKV-AMVSG) von 2017 eine umfassende Information für die verordnenden Ärzte über die Ergebnisse der Nutzenbewertung vorgesehen [4]. Die praktische Umsetzung im Rahmen einer geplanten Rechtsverordnung hat sich als mühsam erwiesen, eine Verabschiedung in Form einer elektronischen Arzneimittelinformations-Verordnung (EAMIV) ist jetzt für 2019 geplant [5]. Diese Arzt-Information zeigt den

Willen des Gesetzgebers, die Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nicht nur als Basis für Preisverhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkassen zu betrachten, sondern auch zur Unterstützung der wirtschaftlichen Verordnung auf der Ebene des einzelnen Arztes.

Weitere Anpassungen sind im Rahmen eines neuen „Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)“ vorgesehen [6]. Von besonderer Bedeutung für die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind diese geplanten Regelungen:

- Frühe Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den Beratungen zur ZVT,
- zusätzliche Datenerhebung bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden, bei bedingten Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen.

→ lesen Sie weiter auf S. 8

\* Ein Verzeichnis aller verwendeten Abkürzungen findet sich am Ende dieser Schrift.

Eine Besonderheit des deutschen AMNOG-Verfahrens ist die Beurteilung von Subgruppen, die der G-BA vor Beginn des Verfahrens festlegen kann. In den anschließenden Verhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkassen wird dann ein Mischpreis vereinbart, oder ggf. durch das Schiedsgericht festgelegt. Dieses Vorgehen der Mischpreisbildung wurde im März 2017 vom Landessozialgericht (LSG) Berlin-Brandenburg in Frage gestellt. Hintergrund war das Verfahren zu Albiglutid (Eperzan®) aus dem Jahr 2015. Der G-BA hatte 5 Subgruppen festgelegt. Für 4 Subgruppen wurde „Zusatznutzen nicht belegt“, für eine Subgruppe ein geringer Zusatznutzen festgelegt. Nachdem sich pharmazeutischer Unternehmer und Krankenkassen in den Verhandlungen nicht auf einen Preis einigen konnten, ging das Verfahren zur Schiedsstelle. Der im Schiedsspruch festgelegte Preis wurde von den Krankenkassen als zu hoch angesehen und vor dem zuständigen LSG Berlin-Brandenburg beklagt. Das LSG stellte daraufhin grundsätzlich das Vorgehen der Mischpreisbildung in Frage (L 9 KR 437/16 KL ER) [7]. Am 4. Juli 2018 hat das Bundessozialgericht (BSG) in Kassel die sogenannte ‚Mischpreisbildung‘ bei neuen Arzneimitteln bestätigt und damit das anderslautende Urteil des LSG Berlin/Brandenburg vom März 2017 revidiert (B 3 KR 20/17 R) [8]. Das BSG in seinem Urteil: „Als Durchschnittswert, der die unterschiedlichen Nutzenbewertungen der gesamten Patientenpopulationen berücksichtigt, gleichen sich die teils zu hohen und teils zu niedrigen Erstattungsbeträge bei einer Gesamtbetrachtung im Endeffekt aus, wenn die Verteilung des Arzneimittels auf Patienten mit und ohne Zusatznutzen rechnerisch angemessen berücksichtigt wird.“ Mit seinem aktuellen Spruch hat das BSG der Schiedsstelle einen breiten Ermessungsspielraum zugestanden. Allerdings hat auch die juristische Auseinandersetzung über die Subgruppen zu einer Reduktion der Zahl von Verfahren mit Festlegung von Subgruppen geführt, siehe Kapitel 3. 4.

Eine neue politische Dimension erhält die frühe Nutzenbewertung durch die Initiative der EU-Kommission zur Verlagerung der Erfassung des Nutzens neuer Arzneimittel auf die europäische Ebene [9]. Bei Umsetzung wird der HTA-Bericht zukünftig einheitlich für alle Mitgliedsstaaten erstellt, die Bewertung erfolgt weiterhin auf nationaler Ebene.

Die Mitglieder der AWMF-Kommission „Nutzenbewertung neuer Arzneimittel“ haben gemeinsam mit der DGHO die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel aus dem Jahr 2018 analysiert und zusammen mit den vorherigen Festlegungen aus den Jahren 2011 – 2017 ausgewertet. Quelle für die Auswertungen der Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, die Veröffentlichungen auf der Internetseite des G-BA [10]. Dazu kommen die Berichte des IQWiG [11] und die Stellungnahmen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften [12 - 16] und anderer ärztlicher Organisation [17]. Ziel ist eine unabhängige Darstellung.

## § 3. Abgeschlossene Verfahren

### 3. 1. Anzahl der Verfahren

Die aktuelle Auswertung basiert auf den 72 Verfahren, die im Jahr 2018 mit einer Festlegung abgeschlossen wurden, siehe **Tabelle 1**.

Verfahren	2011 – 2017	2018	gesamt
mit Festlegung abgeschlossen	272	72	344

Tabelle 1: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 – 2018

**Abbildung 2** vergleicht die Anzahl der pro Jahr mit einer Festlegung abgeschlossenen Verfahren mit den Vorjahren.

#### Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren 2011 – 2018

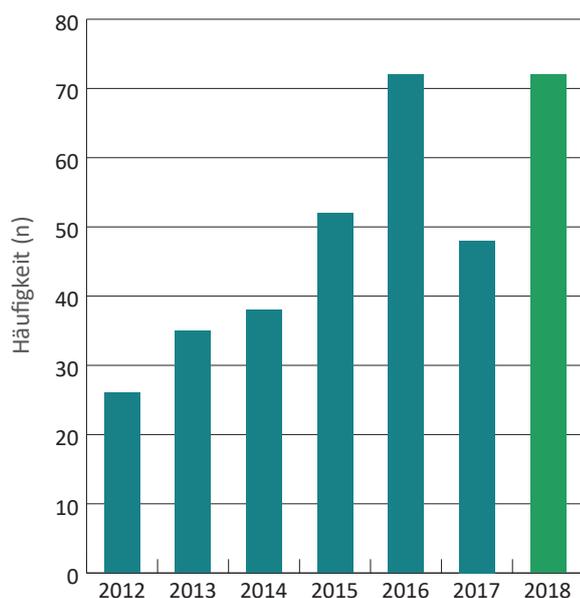


Abbildung 2: Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Die Zahl der Verfahren war von 2011 bis 2016 kontinuierlich angestiegen, im Jahr 2017 etwas rückläufig. Im Jahr 2018 lag die Zahl der abgeschlossenen Verfahren wieder auf dem Niveau von 2016.

### 3. 2. Verteilung der Fachgebiete

Innovation verläuft in Schüben, auch bei der Entwicklung und Markteinführung neuer Arzneimittel. Das zeigt sich in der Statistik der frühen Nutzenbewertung nach den Fachgebieten, siehe **Tabelle 2**. Aufgenommen wurden Disziplinen mit >5 neu zugelassenen Arzneimitteln.

Fachgebiet	Verfahren	Subgruppen
Dermatologie	35	62
Diabetologie	36	110
Endokrinologie	46	120
Gastroenterologie	34	97
Gynäkologie	13	24
Hämatologie	59	92
Hämostaseologie	15	23
Infektiologie	48	119
Kardiologie	12	23
Nephrologie	13	21
Neurologie	30	43
Onkologie	139	238
Ophthalmologie	10	11
Pädiatrie	29	43
Pneumologie	47	95
Psychiatrie	5	10
Rheumatologie	6	16
Urologie	18	26

Tabelle 2: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach Fachgebieten

Viele Arzneimittel können mehr als nur einem Fachgebiet zugeordnet werden, z. B. der Onkologie und der Pneumologie bei Arzneimitteln zum Einsatz beim Lungenkarzinom, der Diabetologie und der Endokrinologie bei Diabetespräparaten, oder der Hämostaseologie, der Kardiologie und der Neurologie bei Antikoagulantien zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern. Dadurch ist die Gesamtzahl der hier angezeigten Verfahren höher als die Gesamtzahl der ausgewerteten Verfahren.

### 3. 3. Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status)

Im AMNOG wurde die besondere Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen (Orphan Diseases) berücksichtigt und eine eigene Regelung für die frühe Nutzenbewertung von den Arzneimitteln eingeführt, die von der European Medicines Agency (EMA) einen Orphan-Drug-Status erhalten haben. Für diese Arzneimittel gilt der Zusatznutzen als belegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass in dieser Situation zunächst keine eigenständige Festlegung einer ZVT mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

In den letzten Jahren war die Zahl von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, die von der EMA einen Orphan-Drug-Status erhalten hatten, fast kontinuierlich gestiegen. Wir hatten die Problematik der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen und/oder für seltene, biologisch definierte Entitäten innerhalb häufiger Erkrankungsgruppen im Vorjahr ausführlich diskutiert [3].

Im Jahr 2018 hatten 18 Arzneimittel einen Orphan-Drug-Status (25%). Der Anteil von Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status aus dem Jahr 2018 im Vergleich zu den Jahren 2011 – 2017 ist in **Abbildung 3** dargestellt.

#### Orphan-Drug-Status

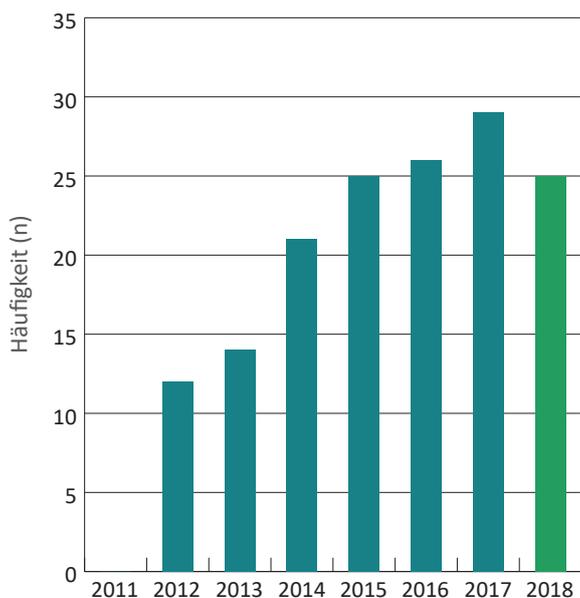


Abbildung 3: Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Der relative Anteil von Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status ist gegenüber dem Vorjahr etwas gesunken.

### 3. 4. Subgruppen / Subpopulationen

In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden zwei Begriffe verwendet [18]:

- Subpopulationen: Untermengen der Zielpopulation, die sich aus dem Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebietes ergeben, sofern sich die Behandlungssituation unterscheidet.
- Subgruppen: Teilpopulationen einer Studie, die sich aufgrund einer potenziellen Effektmodifikation, d. h. unterschieden im Ausmaß eines Effekts, ergeben. Diese Subgruppenbildung ergibt sich aus der Festlegung des AMNOG-Gesetztextes, nach dem bei der Nutzenbewertung auch Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen, insbesondere Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, Zentrums- und Ländereffekte [1].

Bei den Festlegungen der frühen Nutzenbewertungen mischen sich diese beiden Begriffe. Es gibt in den Verfahren sowohl Unterteilungen a priori als auch aufgrund von Effektmodifikationen.

Die Zahl von Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ist in **Abbildung 4** dargestellt.

#### Verfahren mit Bildung von Subgruppen

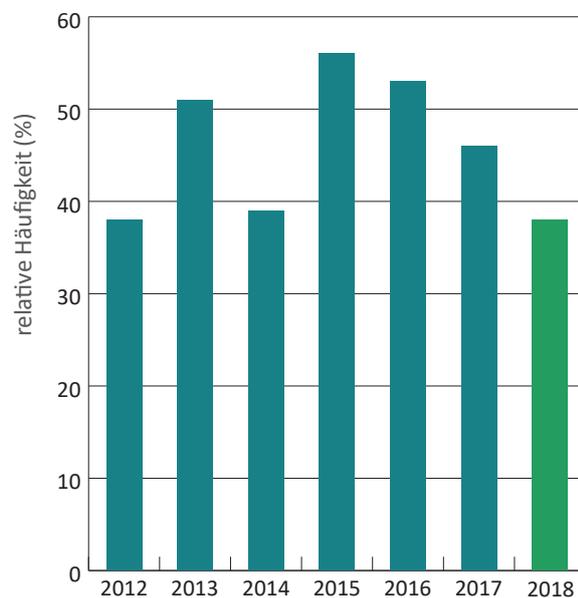


Abbildung 4: Bildung von Subgruppen/Subpopulationen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Die Anzahl der Verfahren, in denen Subgruppen/Subpopulationen festgelegt wurden, schwankt in den letzten Jahren zwischen 40 und 60%. Die im Jahr 2017 erkennbare Abnahme der Zahl von Verfahren mit zusätzlicher Bildung von Subgruppen/Subpopulationen hat sich 2018 fortgesetzt. Der relative Anteil lag unter 40%, wie zuletzt im Jahr 2014.

Die Zahl der festgelegten Subgruppen/Subpopulationen liegt zwischen 2 und >7. Die Anzahl zusätzlicher Patientengruppen ist besonders hoch in Verfahren der Diabetologie und der Infektiologie. Mit der Anzahl der Verfahren mit Bildung von Subgruppen (Abbildung 4) war bis 2015 auch die Zahl der Subgruppen angestiegen. Der Mittelwert aus den Jahren 2011 – 2018 ist in **Abbildung 5** dargestellt.

#### Anzahl von Subgruppen / Verfahren (Mittelwert)

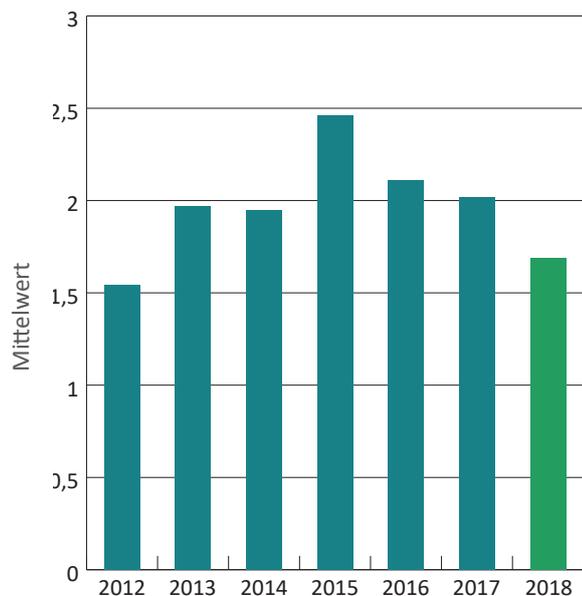


Abbildung 5: Mittelwert der Subgruppen/Subpopulationen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Der Mittelwert der gebildeten Subgruppen sinkt und lag im Jahr 2018 deutlich unter 2.

In einzelnen Verfahren hat der G-BA seine initial definierten Subgruppen während des Verfahrens geändert:

- Benralizumab (Asthma bronchiale)

Initial war die Patientengruppe definiert als „Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist.“ In der Festlegung wurden zwei Patientengruppen getrennt bewertet:

- Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapie- eskalation noch nicht ausgeschöpft sind: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapie- eskalation bereits ausgeschöpft sind: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- Emicizumab (Hämophilie A)

Initial war die Indikation definiert als „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern“. In der Festlegung wurden zwei Patientengruppen getrennt bewertet:

- Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung, die den Hemmkörper-Effekt umgeht (sog. Bypassing-Präparate), eine patientenindividuelle Therapie darstellt: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### 3. 5. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sichert den Bezug des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung zum nationalen Versorgungsstandard. Die ZVT wird vom G-BA zu Beginn des Verfahrens auf Basis eigener Kenntnisse und Recherchen festgelegt. Bei Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status entfällt die Festlegung einer ZVT.

Besondere Herausforderungen ergeben sich für den G-BA, wenn es keinen, in Leitlinien der deutschen wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften festgelegten Therapiestandard gibt oder dieser nicht aktuell ist. G-BA und Gesundheitspolitik haben inzwischen auf drei Ebenen reagiert:

#### 3. 5. 1. Änderung der ZVT im Laufe des Verfahrens

In den vergangenen Jahren wurde die ZVT in Einzelfällen im Lauf des Verfahrens, d. h. nach den Stellungnahmen und nach der Anhörung, geändert [3]. Auch dies fand in einzelnen Verfahren statt, die 2018 abgeschlossen wurden:

- Cabozantinib (Nierenzellkarzinom)

Bei Patienten mit ungünstiger Prognose wurde ausschließlich Temezirolimus als ZVT festgelegt. Das war nicht mehr angemessen, da die Zulassung von Temezirolimus auf einer anderen Risikoklassifikation als die Zulassung von Cabozantinib beruht. Hier lagen für Sunitinib bessere Daten zum Vergleich vor. Das entsprach auch dem Kontrollarm der Zulassungsstudie, der sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von deutschen Ethikkommissionen für vergleichende Studien zu neuen Arzneimitteln in dieser Indikation akzeptiert worden war. In der Festlegung des G-BA wurde dann Sunitinib als weitere ZVT aufgenommen.

- Dimethylfumarat (Psoriasis)

Als ZVT war Psoralen plus UV-A in Deutschland bestimmt worden. Als Psoralen war das Psoralen-Derivat Methoxsalen verfügbar. Ab dem 15. September 2017 wurden jedoch Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertriebs gemeldet. Da zum Zeitpunkt der Festlegung auch keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich waren, wurde die ZVT geändert.

#### 3. 5. 2. Disclaimer des G-BA

In den Veröffentlichungen des G-BA zur ZVT wird jetzt bei Eröffnung jedes Stellungnahmeverfahrens darauf hingewiesen, dass die „Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse basieren und unter dem Vorbehalt stehen, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), ... eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA)“. Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der ZVT erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

#### 3. 5. 3. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)

Der Gesetzesentwurf vom 30. Januar 2019 sieht vor, dass „zu Fragen der Vergleichstherapie unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pharmazeutischen Unternehmers die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften schriftlich beteiligt werden“ sollen [6].

Dieser Entwurf ermöglicht eine bessere Einbettung der frühen Nutzenbewertung in den Stand des Wissens und kann die Zahl von Addenda/Amendments im Laufe der Verfahren reduzieren [3], siehe auch **Kapitel 3.8**.

### 3. 6. Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Der G-BA beauftragt das IQWiG mit der Erstellung eines Berichtes bei Arzneimittel ohne Orphan-Drug-Status und bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status, die die gesetzlich vorgesehene Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten haben. Grundlage der Berichte ist die institutseigene Methodik des IQWiG [19]. Zur Erstellung der Berichte ist die Beteiligung von medizinischen Fachexperten und von Patienten vorgesehen. Die Beteiligungsrate ist in **Abbildung 6** dargestellt.

Der Anteil von IQWiG-Berichten, die ohne Fachexperten erstellt werden, liegt inzwischen durchgehend über 20%. Der Anteil von IQWiG-Berichten, die ohne Patienten erstellt werden, liegt inzwischen durchgehend über 50%.

In den Berichten zu den im Jahr 2018 mit einer Festlegung abgeschlossenen Verfahren wurde bei 12 Arzneimitteln die Bildung zusätzlicher Subgruppen/Subpopulationen aufgrund von Belegen, definiert als p-Wert <0,05 in den Heterogenitäts- und Interaktionstests, vorgeschlagen, siehe **Tabelle 3**.

Beteiligung von Fachexperten und Patienten an den Berichten des IQWiG

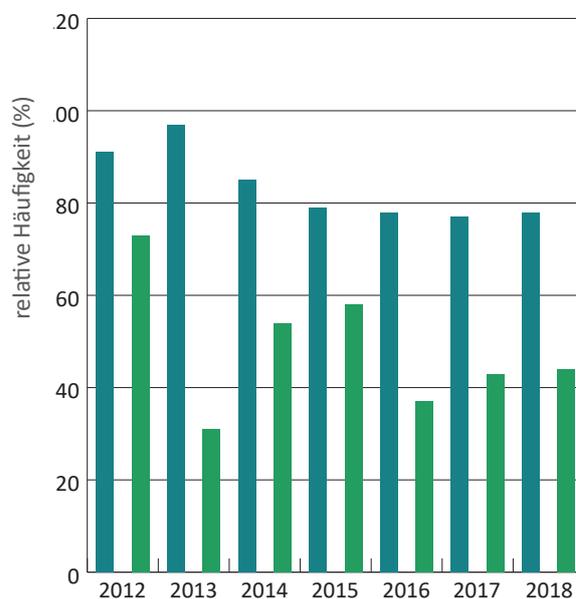


Abbildung 6: Beteiligung von Fachexperten und von Patienten an den IQWiG Berichten

Arzneimittel	Indikation	Zusätzlicher Parameter	Anzahl zusätzlicher Subgruppen
Atezolizumab	Lungenkarzinom	PD-L1 Status	1
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid	HIV Infektion	Geschlecht	1
Cabozantinib	Nierenzellkarzinom	MET-Status	1
Carfilzomib	Multiples Myelom	Alter	1
Daratumumab	Multiples Myelom	Geschlecht	1
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviraf.	HIV Infektion	Umstellungsindikation	1
Dolutegravir/Rilpirivin	HIV Infektion	Umstellungsindikation	1
Insulin glargin/Lixisenatid	Diabetes mellitus	Therapieziel	1
Ocrelizumab	Multiple Sklerose	Alter	1
Olaparib	Ovarialkarzinom	Histologie	1
Pertuzumab	Mammakarzinom	Alter	1
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Hepatitis C	Leberzirrhose	7

Tabelle 3: Vorschläge des IQWiG für die Bildung zusätzlicher Subgruppen

Diese Zahl der zusätzlichen Vorschläge in den IQWiG-Berichten ist deutlich höher als im Vorjahr. Keiner dieser Vorschläge wurde in die Festlegungen des G-BA aufgenommen.

Die Vorschläge des IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind Grundlage der Entscheidungen des G-BA. Ein Vergleich der Vorschläge des IQWiG und der Festlegungen des G-BA auf der Basis von 118 Subgruppen in 56 Verfahren ist in **Tabelle 4** zusammengestellt. Die Auswertung bezieht sich auf die im AMNOG vorgegebenen Bewertungskategorien.

	IQWiG						
		erheblich	beträchtlich	gering	n. q.	kein	geringer
G-BA	erheblich	0					
	beträchtlich	3 <sup>1</sup>	4		3 <sup>2</sup>	3	
	gering		2	3	3	3	1
	n. q.				6	5	
	kein		1	1	3	67	7
	geringer					1	2

Tabelle 4: Vergleich der Festlegungen des Zusatznutzens durch den G-BA mit den Vorschlägen des IQWiG in den 2018 abgeschlossenen Verfahren

Ausgewertet wurden Subgruppen aus den abgeschlossenen Verfahren des Jahres 2018, bei denen Festlegungen des G-BA und Vorschläge des IQWiG vorliegen.

<sup>1</sup>rot – G-BA bewertet schlechter als IQWiG-Vorschlag; <sup>2</sup>grün – G-BA bewertet besser als IQWiG-Vorschlag

Der G-BA folgte den Vorschlägen der IQWiG-Berichte bei 82 der 118 Subgruppen (69%). Die Tabelle macht Abweichungen bei der Festlegung des Zusatznutzens in verschiedene Richtungen deutlich. Bei den Abweichungen entscheidet der G-BA häufiger für einen höheren Zusatznutzen (21% der Subgruppen), es gibt aber auch Festlegungen in Richtung eines niedrigeren Zusatznutzens (9%).

Wenn die 20 Vorschläge aus den Amendments des IQWiG mit den Festlegungen des G-BA verglichen werden, ergibt sich hier eine Übereinstimmung von 60% (12 von 20 Subgruppen). Bei 6 der 20 nachträglichen Vorschläge entschied der G-BA für einen höheren Zusatznutzen, bei 2 Vorschlägen für einen niedrigeren Zusatznutzen.

### 3.7. Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Experten

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften werden erst nach Veröffentlichung der Berichte von IQWiG bzw. G-BA als Stellungnahmeberechtigte in das Verfahren einbezogen.

Die Fachgesellschaften haben sich seit 2011 intensiv durch Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen eingebracht, siehe **Abbildung 7**.

#### Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den Verfahren

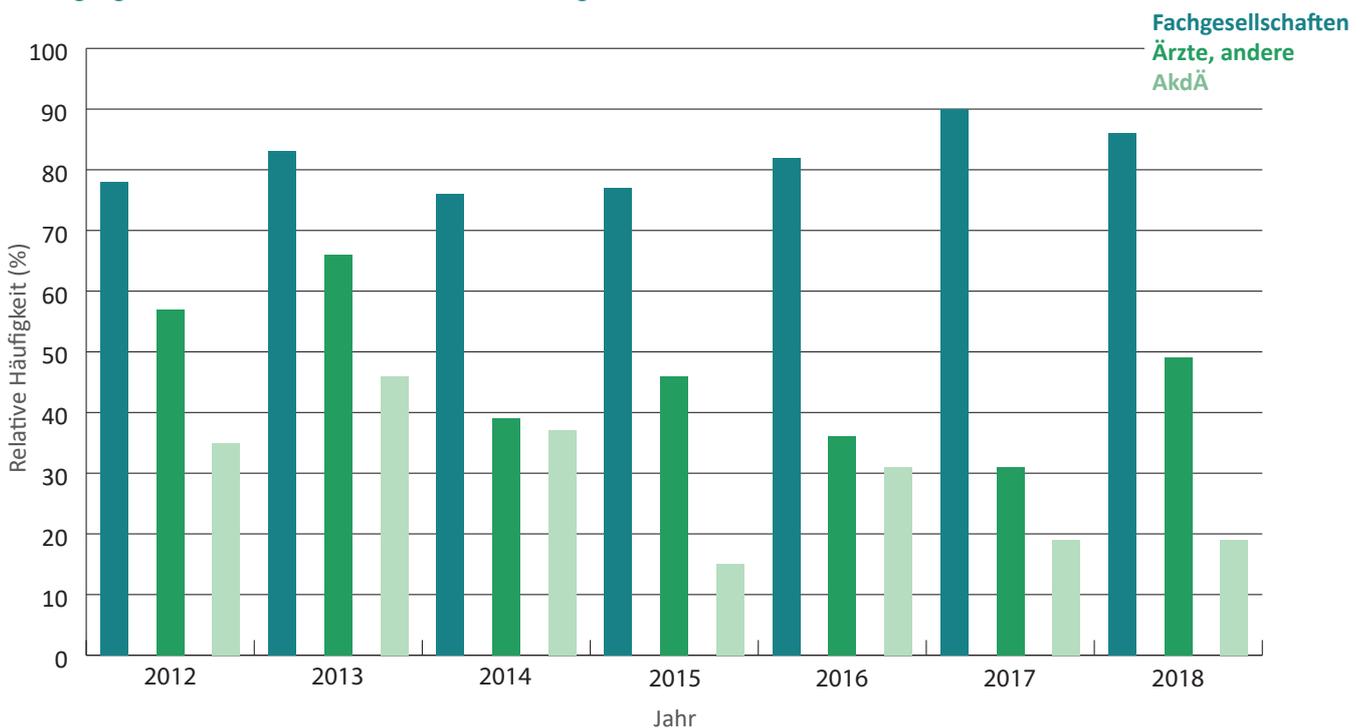


Abbildung 7: Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 – 2018

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; „Ärzte, andere“ sind z. B. Vertreter von Berufsverbänden, aber auch von Verbänden wie Praxisnetzen oder von Institutionen wie Universitätskliniken, auch interessierte Einzelpersonen.

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben sich im Jahr 2018 an 62 von 72 Verfahren der frühen Nutzenbewertung aktiv beteiligt. Der Anteil lag in den letzten Jahren durchgehend zwischen 80% und 90%. Im Jahr 2018 haben im Median zwei wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften teilgenommen, maximal 5 (Evolocumab).

### 3. 8. Addenda (IQWiG) / Amendments (G-BA)

Der G-BA kann zusätzliche Aufträge an das IQWiG zur Erstellung eines Addendums erteilen oder diese selbst als Amendment erstellen. Der Anteil von Addenda/Amendments an der Gesamtzahl der Verfahren ist in **Abbildung 8** dargestellt.

#### Addenda/Amendments

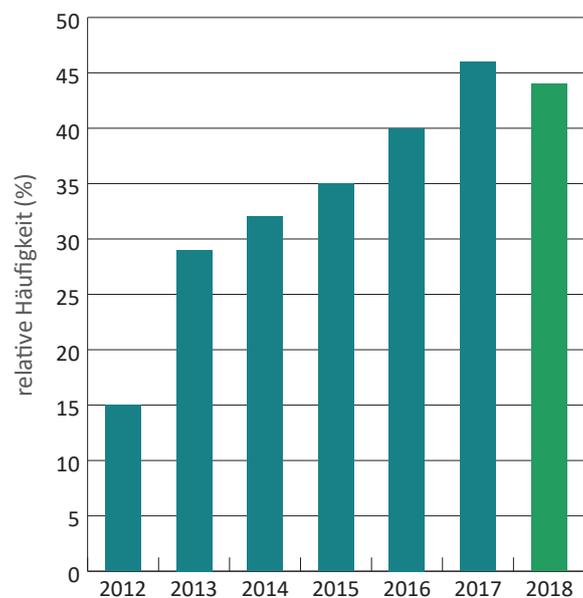


Abbildung 8: Addenda/Amendments in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Der Anteil von Verfahren mit Addenda/Amendments liegt in den letzten Jahren durchgehend bei 40-50%.

### Schlussfolgerung und Diskussion

Im Jahr 2018 lag die Zahl der abgeschlossenen Verfahren wieder auf dem hohen Niveau von 2016.

Innovationen auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie fanden sich auch 2018 vor allem in der Onkologie, der Infektiologie und der Diabetologie.

Im Mittel der letzten Jahre machen Arzneimittel mit einem Orphan-Drug-Status etwa ein Viertel der Verfahren aus. Durch die geplante Änderung im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wird die Zahl der Verfahren für Orphan Drugs steigen, bei denen später eine Neubewertung erforderlich ist.

Die Rate der Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen war im Jahr 2018 rückläufig, im zeitlichen Zusammenhang mit Kritik an den Kriterien zur Bildung von Subgruppen und der juristischen Auseinandersetzung über die Mischpreisbildung. Der G-BA hat in einzelnen Verfahren die Definition von Subgruppen im Lauf des Verfahrens geändert. Vorschläge seitens der pharmazeutischen Unternehmer oder des IQWiG zur zusätzlichen Bildung von Subgruppen wurden nur selten übernommen.

Der G-BA folgte den Vorschlägen des IQWiG zum Zusatznutzen bei etwa 70% der Verfahren.

Auch im Jahr 2018 gab es Arzneimittel, bei denen die vom G-BA festgelegte ZVT im Verlauf des Verfahrens geändert wurde. Die Anpassung des AMNOG im Rahmen des geplanten GSAV mit dem Ziel der Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften in der frühen Phase der Nutzenbewertung ist angemessen.

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind die aktivste Vertretung der Ärzteschaft im Verfahren der frühen Nutzenbewertung.

Die Zahl von Addenda/Amendments nimmt nicht weiter zu, ist aber auch im Jahr 2018 sehr hoch. Sie beeinträchtigen die Transparenz des gesamten Verfahrens.

## § 4. Festlegungen

### 4. 1. Alle Fachgebiete

Bis Ende 2018 wurden 344 Verfahren vollständig durchgeführt und abgeschlossen. Unter Berücksichtigung der Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ergeben sich 684 Festlegungen. Die Ergebnisse aller Festlegungen 2011 – 2018 sind in **Abbildung 9** graphisch dargestellt.

#### Festlegungen für alle Verfahren 2011 – 2018

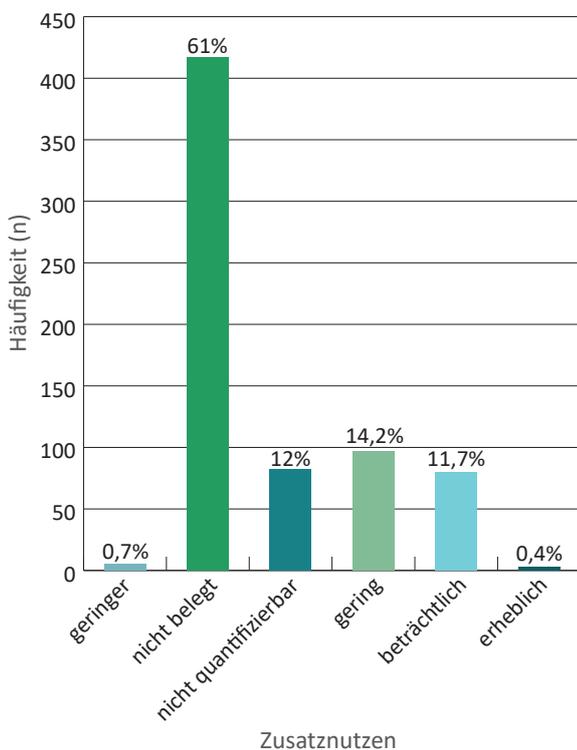


Abbildung 9: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2018: alle Fachgebiete – alle Subgruppen

In 61% aller Subgruppen/Subpopulationen wurde der Zusatznutzen als „nicht belegt“ bewertet. 14,2% der positiven Festlegungen zum Zusatznutzen wurden als „gering“, 11,7% als „beträchtlich“, 0,4% als „erheblich“ und 12% als „nicht quantifizierbar“ eingestuft. In 0,7% der Subgruppen/Subpopulationen wurde der Schaden höher als der Nutzen eingestuft und in die Kategorie „geringerer Zusatznutzen“ eingeordnet. In der Kategorie „nicht quantifizierbar“ finden sich vor allem Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status.

In **Abbildung 10** werden die Festlegungen des Jahres 2018 mit allen Festlegungen der Jahre 2011 – 2018 verglichen.

#### Festlegungen für alle Verfahren – 2018

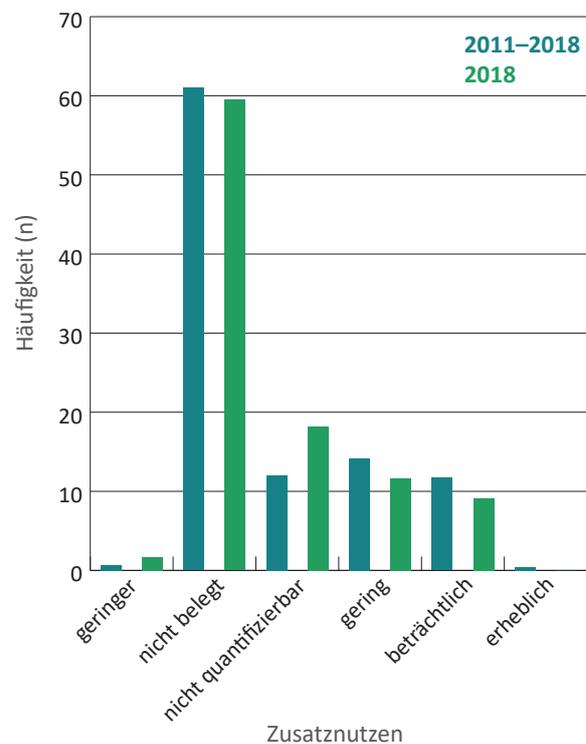


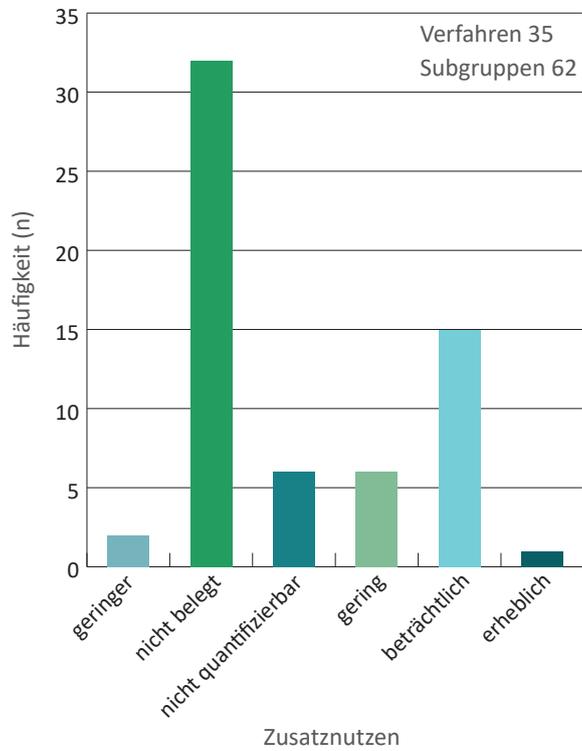
Abbildung 10: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2018 gegenüber den Jahren 2011 – 2018: alle Fachgebiete – alle Subgruppen

Dabei zeigt sich nur in der Kategorie „nicht quantifizierbar“ eine Abweichung dahingehend, dass im Jahr 2018 deutlich mehr Verfahren mit dieser Festlegung abgeschlossen wurden, passend zum relativ hohen Anteil von Verfahren für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status, siehe auch **Kapitel 4.4**.

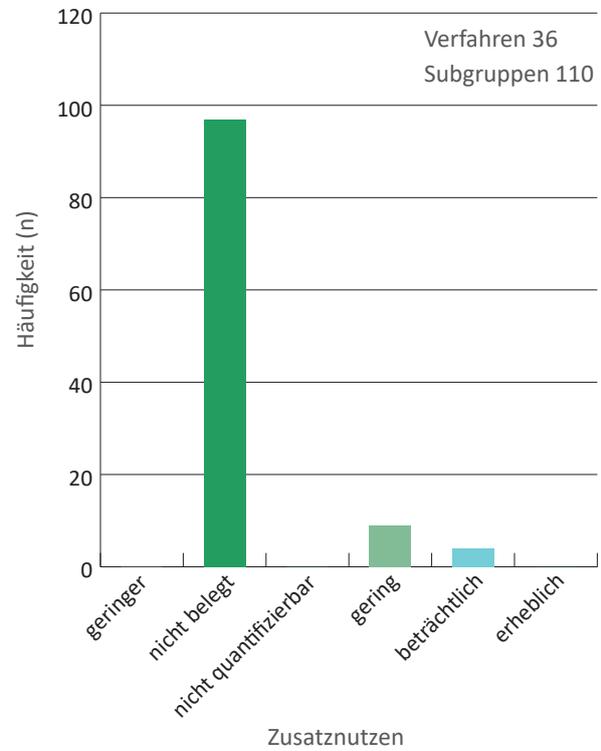
## 4. 2. Einzelne Fachgebiete

Die Arzneimittel in den verschiedenen Fachgebieten werden sehr unterschiedlich bewertet. In **Abbildung 11** werden die Festlegungen der 18 Fachgebiete mit >5 abgeschlossenen Verfahren dargestellt.

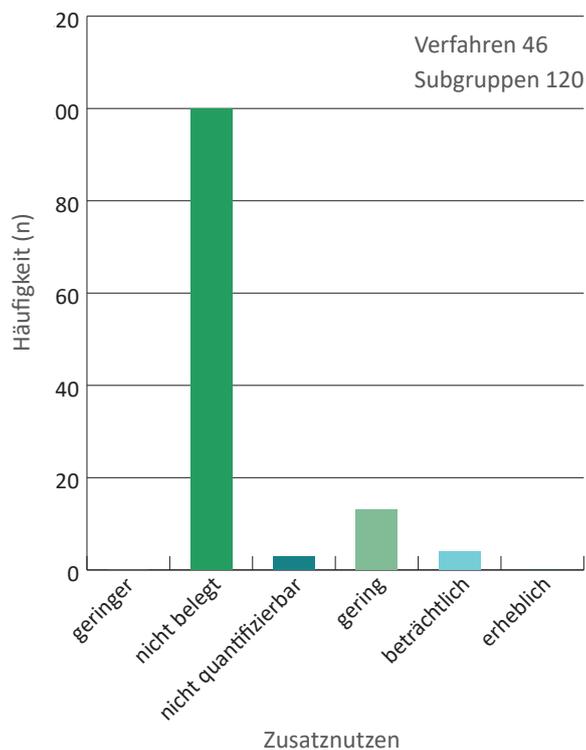
### A Dermatologie



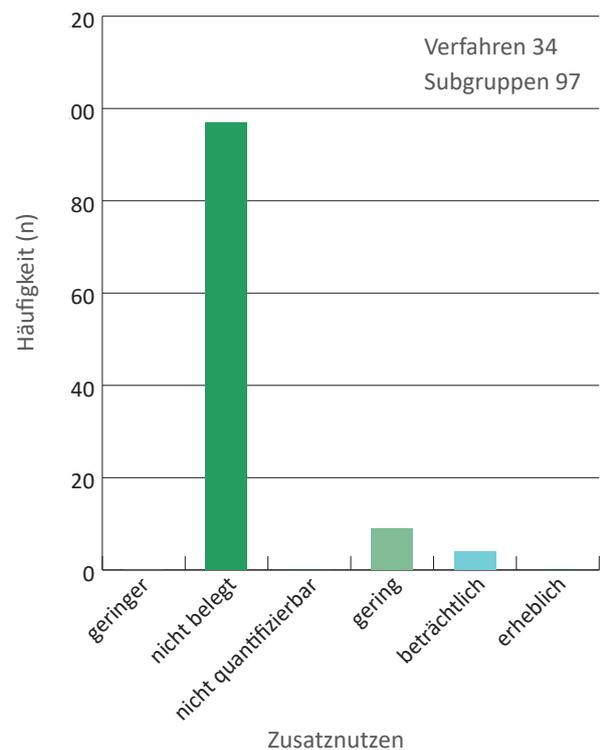
### B Diabetologie



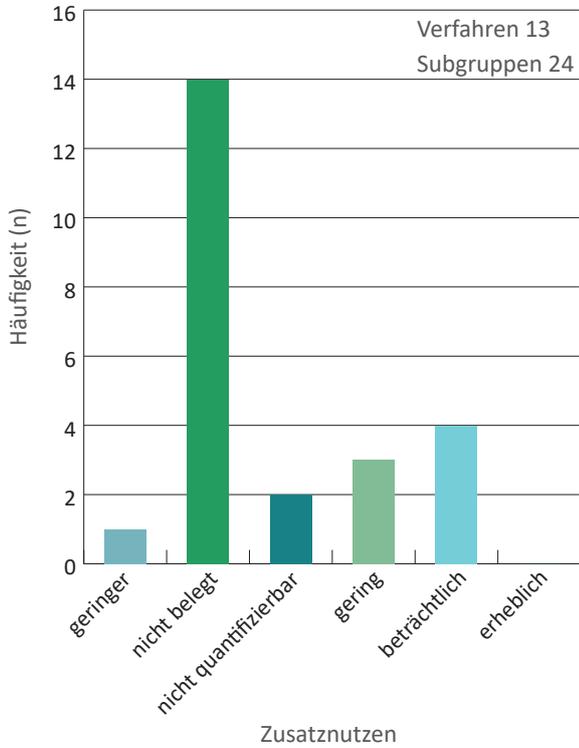
### C Endokrinologie



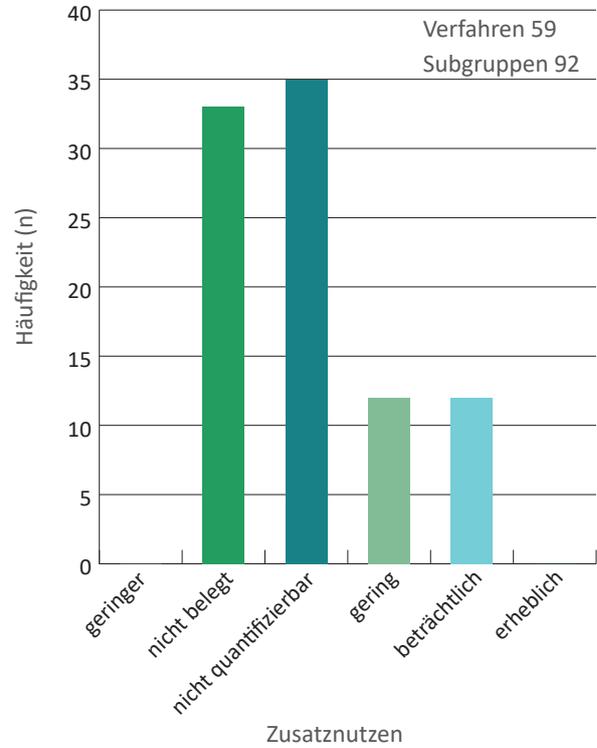
### D Gastroenterologie



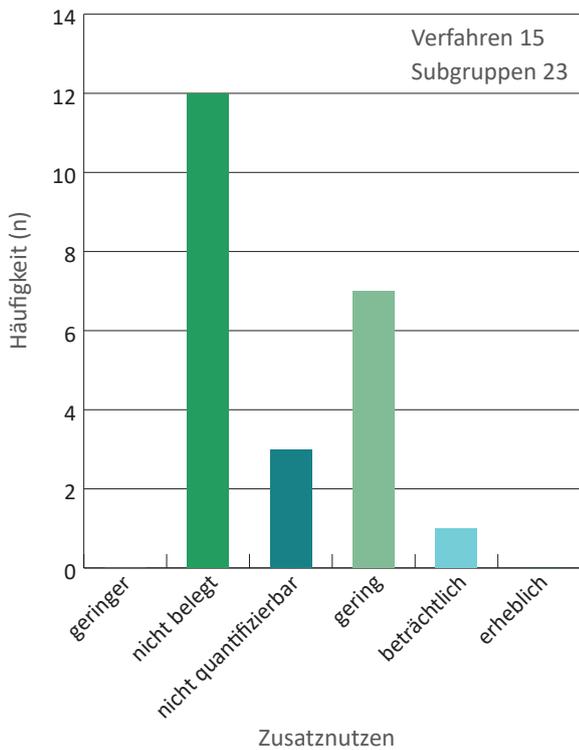
**E Gynäkologie**



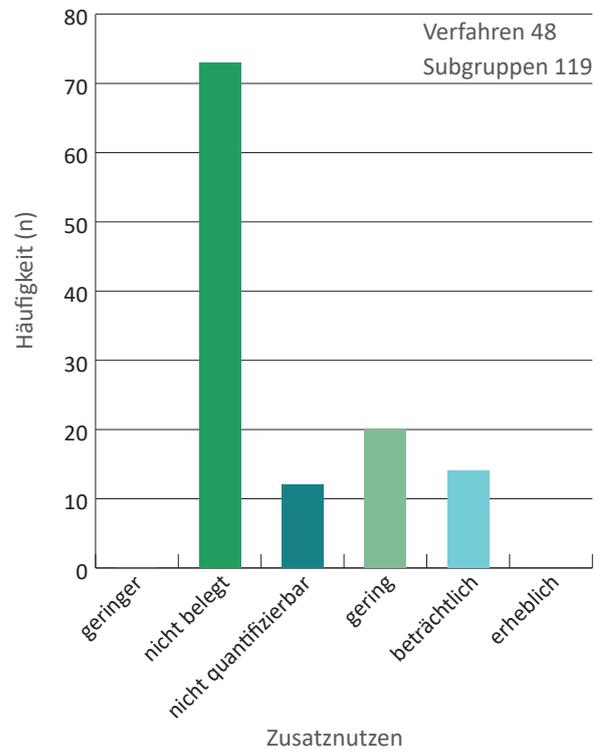
**F Hämatologie**



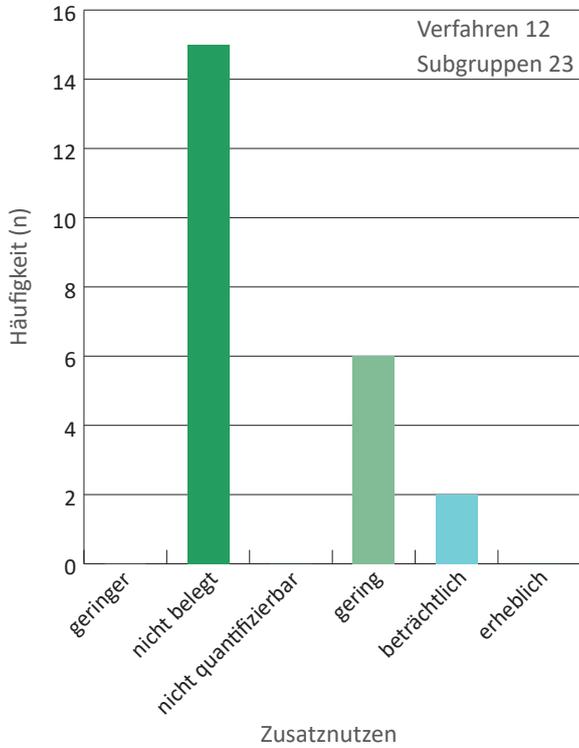
**G Hämostaseologie**



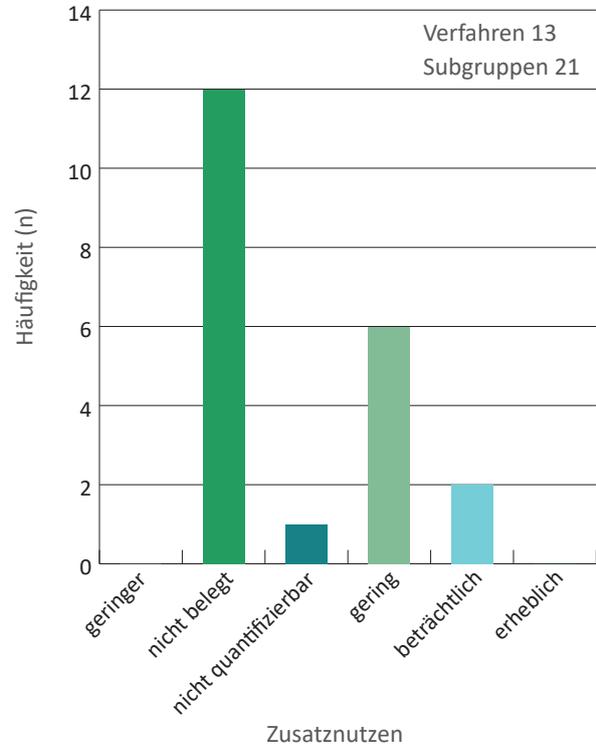
**H Infektiologie**



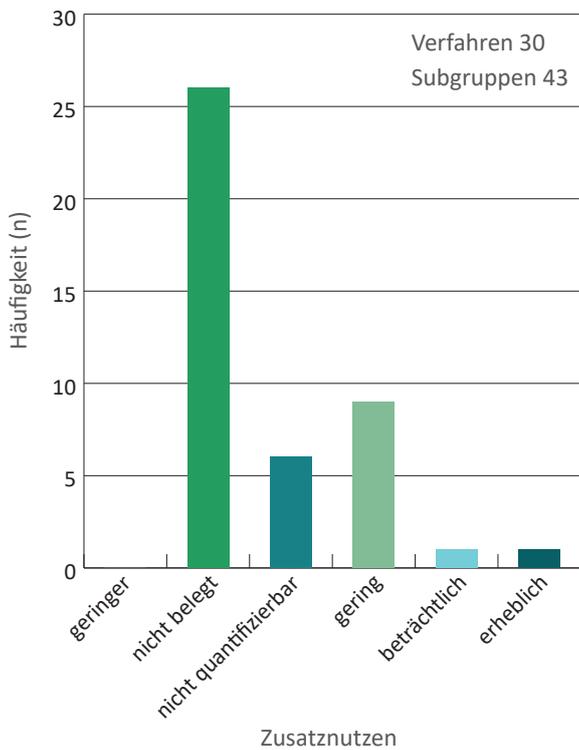
**I Kardiologie**



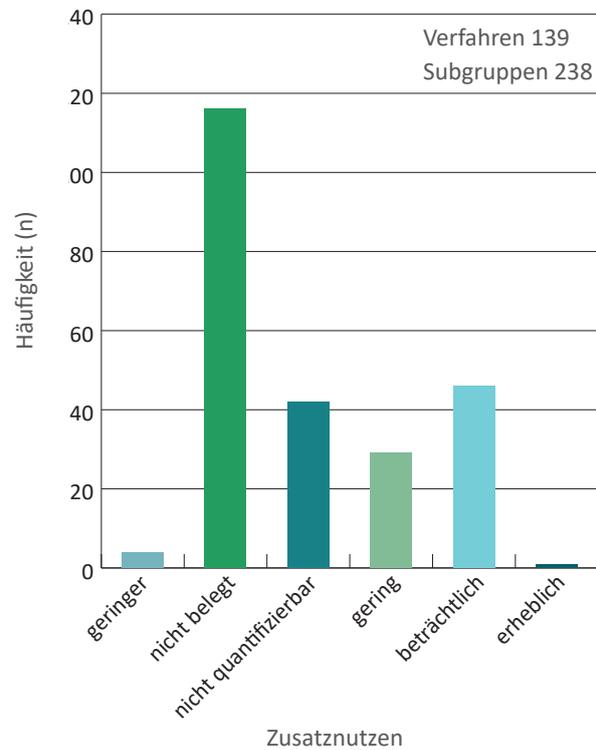
**J Nephrologie**



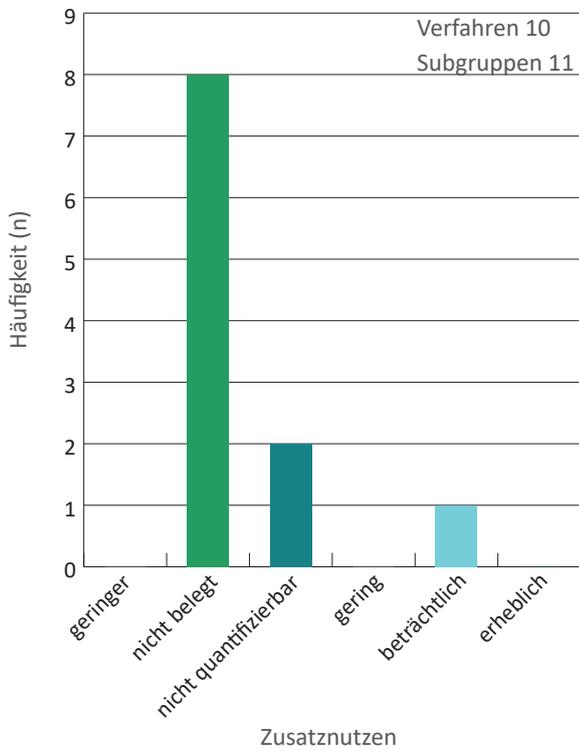
**K Neurologie**



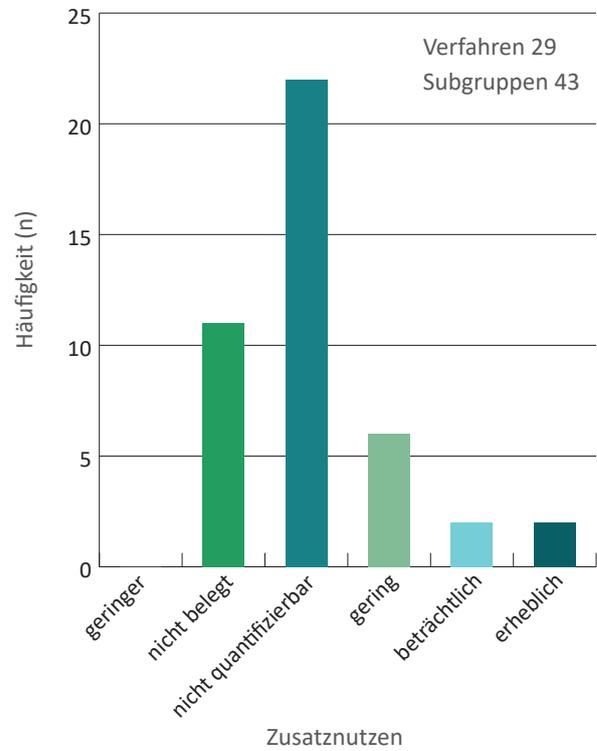
**L Onkologie**



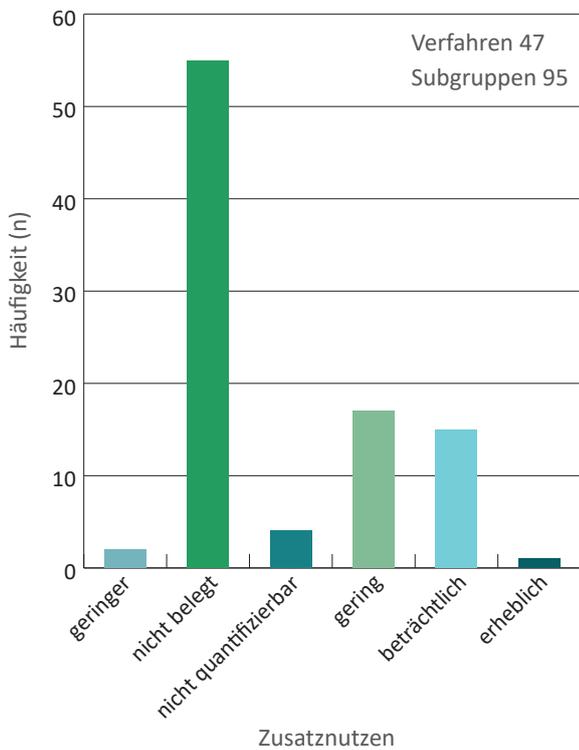
**M Ophthalmologie**



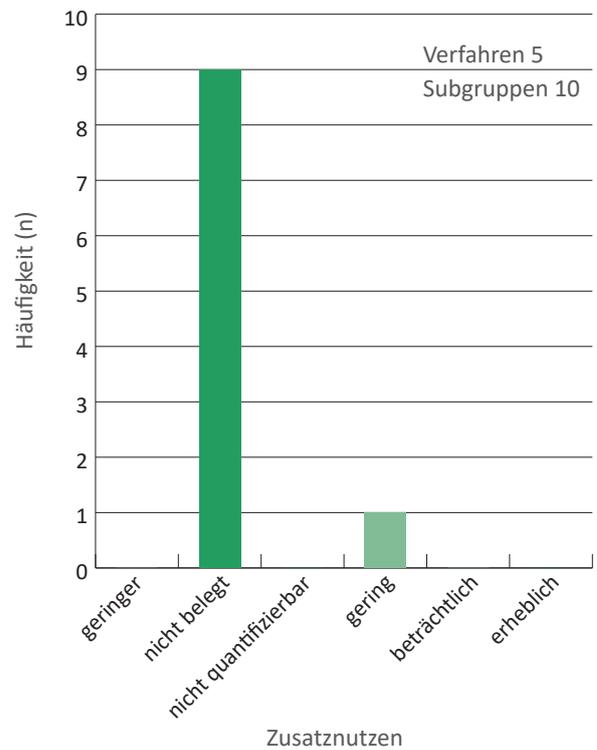
**N Pädiatrie**



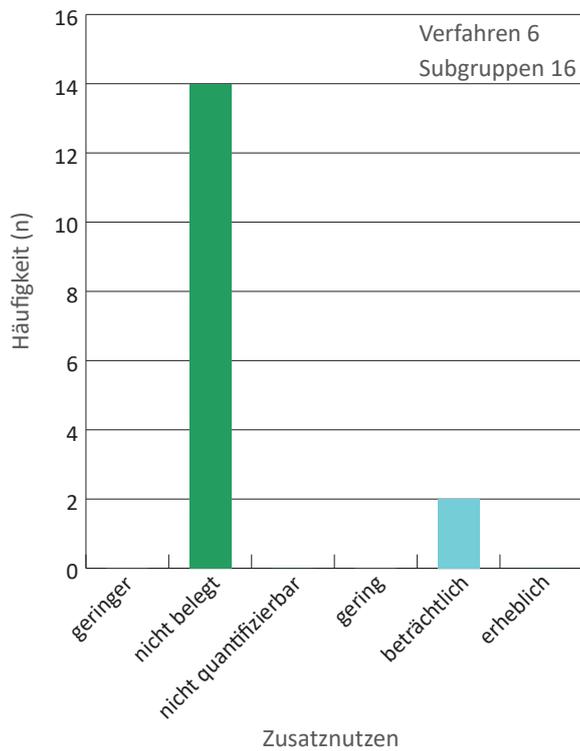
**O Pneumologie**



**P Psychiatrie**



## Q Rheumatologie



## R Urologie

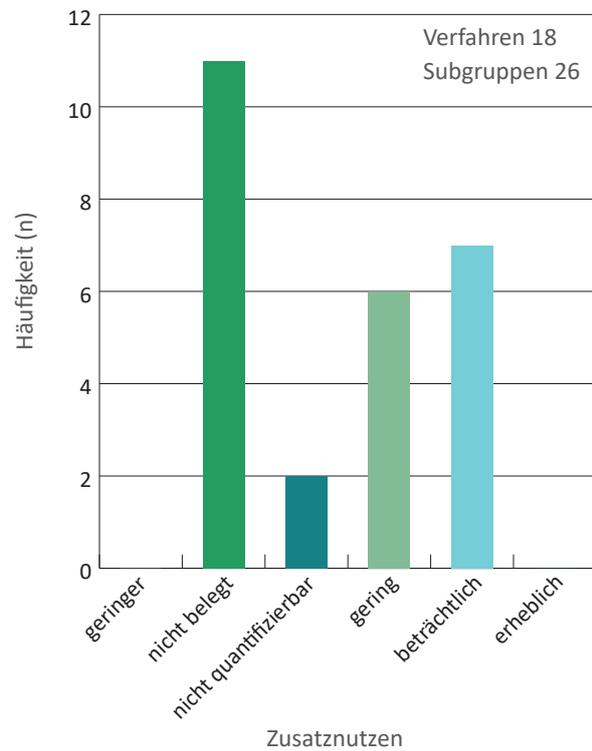


Abbildung 11: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in einzelnen Fachgebieten

Die Unterschiede in den verschiedenen Fachgebieten sind sehr groß, dennoch sind Muster erkennbar. In Fachgebieten mit einem hohen Anteil chronischer Erkrankungen wie der Diabetologie, der Kardiologie, der Nephrologie, der Neurologie oder der Rheumatologie wird häufig „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Der Zusatznutzen ist quantifizierbar, weil es sich um Volkskrankheiten mit großen Patientenkollektiven und hoher methodischer Aussagesicherheit handelt. Bei Fachgebieten mit

einem hohen Anteil von Erkrankungen mit kurzer Lebenserwartung wie Krebs oder mit der Chance auf rasche Heilung wie bei Infektionskrankheiten wird häufig ein positiver Zusatznutzen festgestellt. Bei Dominanz von seltenen Erkrankungen wie in der Pädiatrie oder der Hämatologie wird ebenfalls häufig ein positiver Zusatznutzen festgestellt, aber vom Ausmaß „nicht quantifizierbar“.

## 4. 3. Vergleich der Fachgebiete

### 4. 3. 1. Zusatznutzen nicht belegt

„Zusatznutzen nicht belegt“ ist die mit Abstand häufigste Festlegung in der frühen Nutzenbewertung. In **Abbildung 12** ist der relative Anteil von Subgruppen mit dieser Festlegung in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt.

#### Zusatznutzen nicht belegt

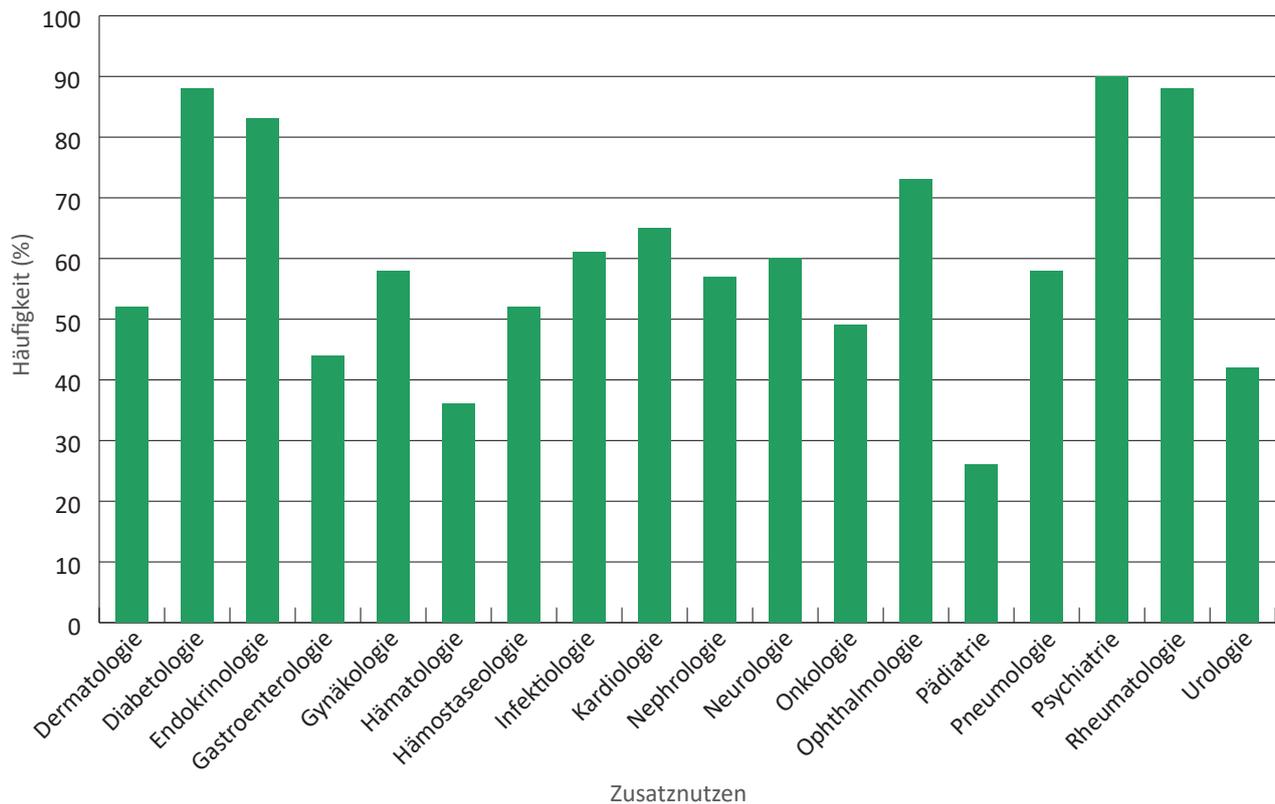


Abbildung 12: Relativer Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ in Fachgebieten mit >5 Verfahren

Der relative Anteil von Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ reicht von 26% in der Pädiatrie bis zu 90% in Diabetologie, Psychiatrie und Rheumatologie.

### 4. 3. 2. Zusatznutzen nicht quantifizierbar

„Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ stellt eine Grauzone dar. Wir haben diese Kategorie graphisch zwischen „Zusatznutzen nicht belegt“ und „geringer Zusatznutzen“ angeordnet, weil diese Festlegung besonders häufig bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status eingesetzt wird, die sonst vermutlich die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ erhalten hätten, siehe auch **Kapitel 4. 4**. In den Vorschlägen der pharmazeutischen Unternehmer bzw. des IQWiG findet sich bei „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ gelegentlich der Zusatz „maximal beträchtlich“. In **Abbildung 13** ist der relative Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt.

#### Zusatznutzen nicht quantifizierbar

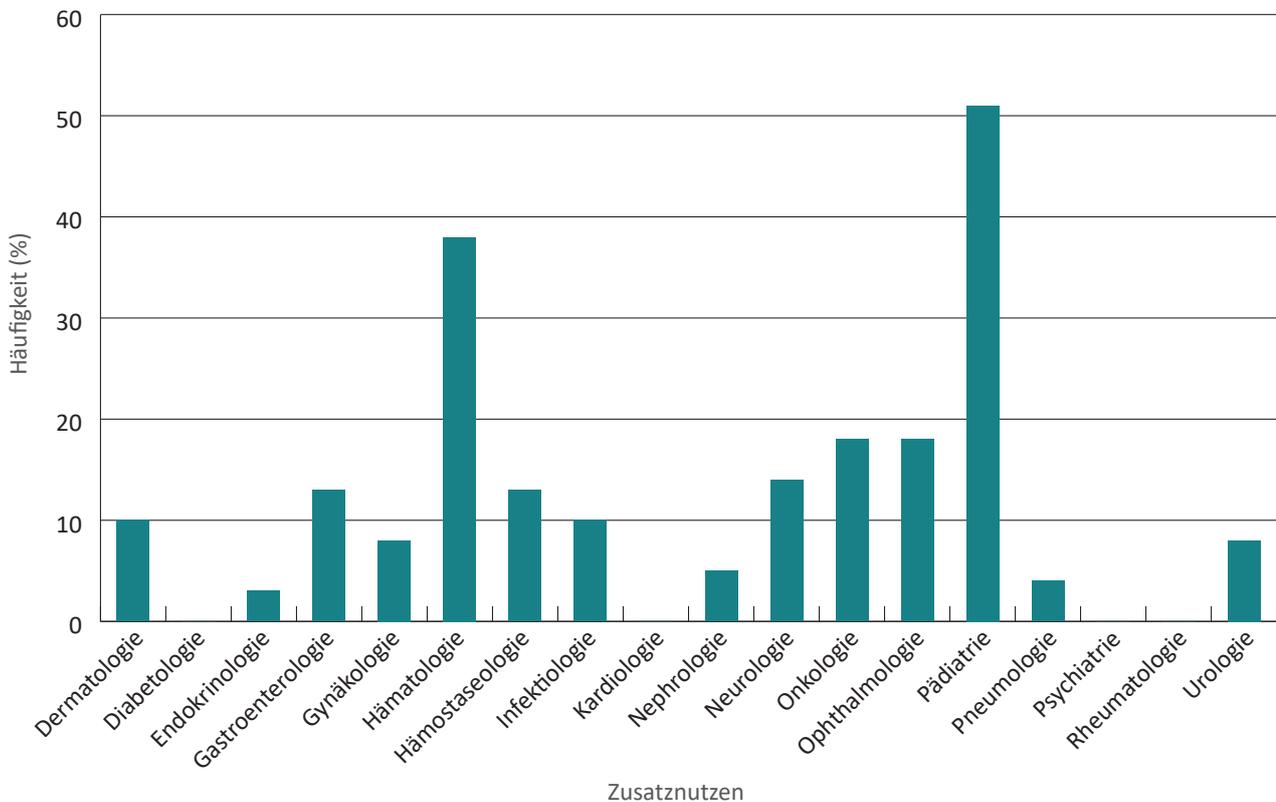


Abbildung 13: Relativer Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ in Fachgebieten mit >5 Verfahren

Der relative Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ liegt zwischen 0 und 51%, ist am höchsten in der Pädiatrie, gefolgt von der Hämatologie.

### 4. 3. 3. Beträchtlicher Zusatznutzen

Die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ ist die häufigste Festlegung in den Kategorien mit einem konkreten, positiven Zusatznutzen. In **Abbildung 14** ist der relative Anteil von Subgruppen mit dieser Festlegung in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt.

#### Beträchtlicher Zusatznutzen

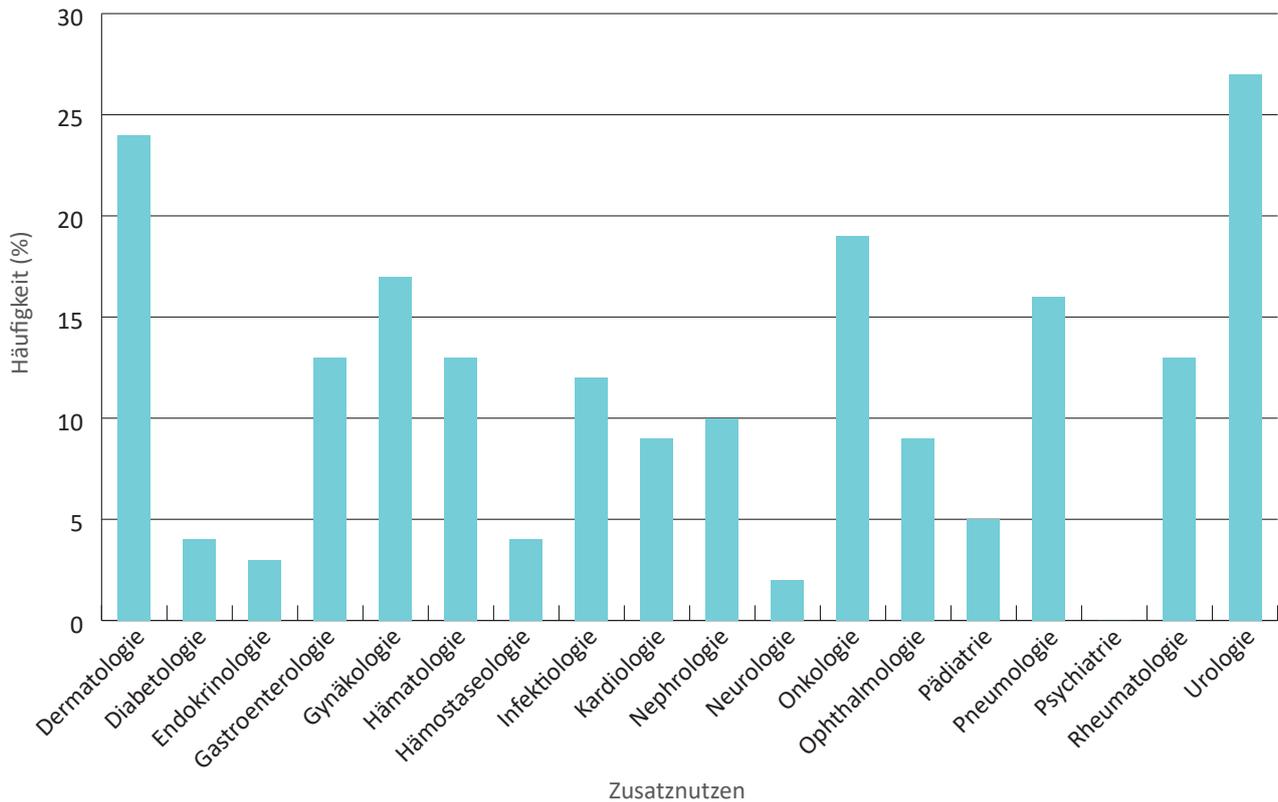


Abbildung 14: Relativer Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ in Fachgebieten mit >5 Verfahren

Der relative Anteil von Subgruppen mit „beträchtlicher Zusatznutzen“ reicht von 0% in der Psychiatrie oder 2% in der Neurologie bis zu mehr als 15% in den Fächern mit einem hohen Anteil von Krebsmedikamenten wie Dermatologie, Gynäkologie, Onkologie und Urologie.

#### 4. 4. Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status)

Im Jahr 2018 hatten 18 Arzneimittel einen Orphan-Drug-Status, siehe auch **Kapitel 3. 3**. Die Festlegungen aller 80 Verfahren mit 108 Subgruppen der Jahre 2011 – 2018 sind in **Abbildung 15** dargestellt.

##### Festlegungen bei Orphan-Drug-Status

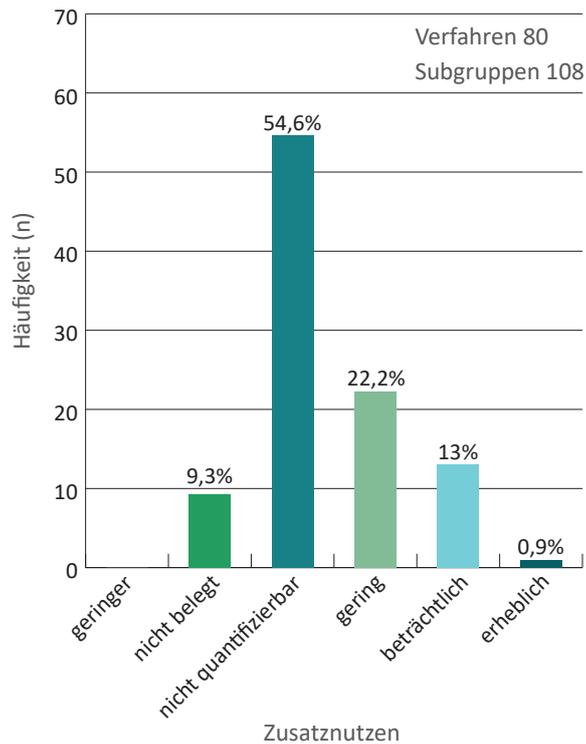


Abbildung 15: Festlegungen der Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Mehr als die Hälfte der Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status erhält die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“, bezogen auf alle Subgruppen. Die Festlegung „geringer Zusatznutzen“ wurde knapp bei einem Viertel der Patienten, „beträchtlicher Zusatznutzen“ bei 13% getroffen. Einige Arzneimittel erhielten auch die Bewertungen „Zusatznutzen nicht belegt“. Diese Arzneimittel hatten nach Überschreiten der im AMNOG vorgeschriebenen Umsatzschwelle ihren besonderen Schutz verloren und waren erneut bewertet worden.

**Abbildung 16** zeigt den Vergleich der Arzneimittel ohne Orphan-Drug-Status versus Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status.

##### Festlegungen Non-Orphan Drugs vs. Orphan Drugs

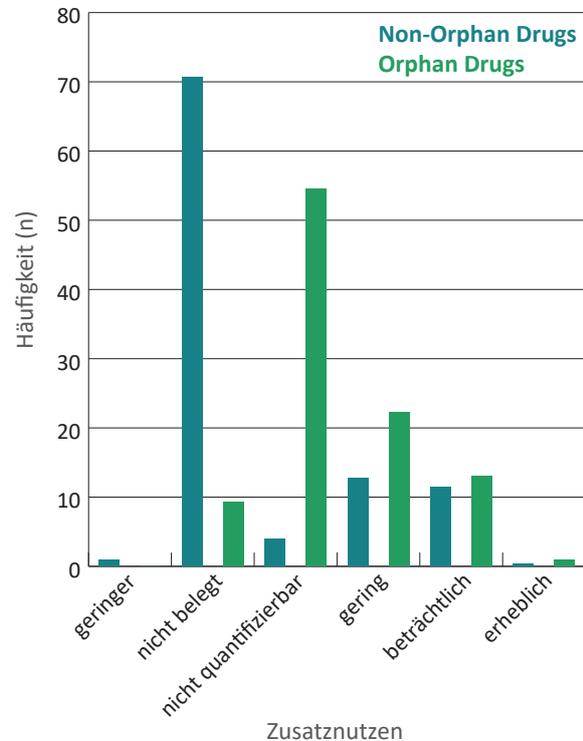


Abbildung 16: Vergleich der Festlegungen bei Arzneimitteln mit versus ohne Orphan-Drug-Status

Die Graphik unterstreicht den besonderen Schutz bzw. Vorteil, den der Orphan-Drug-Status vermittelt.

#### Schlussfolgerung und Diskussion

In 61% aller Subgruppen/Subpopulationen seit 2011 wurde der Zusatznutzen als „nicht belegt“ bewertet. 14,2% als „gering“, 11,7% als „beträchtlich“, 0,4% als „erheblich“, 0,7% als „geringer“ und in 12% als „nicht quantifizierbar“ eingestuft. In der Kategorie „nicht quantifizierbar“ finden sich vor allem Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status. Die Spruchpraxis der G-BA ist stabil.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Fachgebieten sind sehr groß. Der relative Anteil von Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ reicht von 26% in der Pädiatrie bis zu 90% in Diabetologie, Psychiatrie und Rheumatologie. Der relative Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ ist in der Pädiatrie mit 51% am höchsten, gefolgt von der Hämatologie. Die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ wurde am häufigsten bei Krebsmedikamenten getroffen.

Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status profitieren von den Regelungen des AMNOG.

## § 5. Endpunkte

### 5. 1. Wie messen wir den Wert neuer Arzneimittel?

Der Einfluss neuer Arzneimittel auf Patienten-relevante Endpunkte ist ein zentrales Thema einer Nutzenbewertung. Endpunkte klinischer Studien können in der Nutzenbewertung als solche, aber potenziell auch als Surrogatparameter für einen anderen, als höherwertig eingestuften Endpunkt verwendet werden. Die Gewichtung dieser Endpunkte ist ein gesellschaftspolitisches Thema, sowohl in der Priorisierung von Werten als auch in der Allokation von wirtschaftlichen Ressourcen für Arzneimittel.

Ziel bei der Behandlung von Krankheiten ist eine Heilung ohne negative Folgen oder Linderung von Symptomen. Das noch höhere Ziel der Vermeidung von Krankheiten ist derzeit eine seltenere Indikation zur Arzneimitteltherapie. Falls eine kurative Therapie nicht möglich oder aufgrund eingreifender Nebenwirkungen in der individuellen Situation des Patienten nicht indiziert ist, ist die Zielsetzung im weiteren Sinne palliativ.

Patienten-relevante Endpunkte der Arzneimitteltherapie orientieren sich an den vier zentralen inhaltlichen Begriffen

- Mortalität / Letalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Das entspricht den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung §2 Abs. 3AM-NutzenV vom 28. Dezember 2012: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

### 5. 2. Mortalität / Letalität

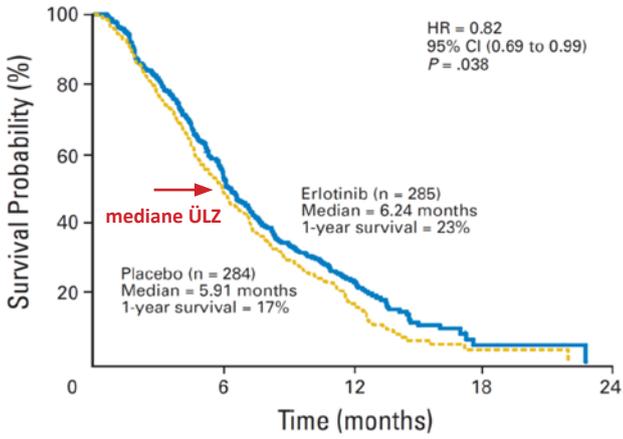
Der Todeszeitpunkt ist ein harter Parameter. Nur durch die Bewertung der Gesamtüberlebenszeit können Wirksamkeit, kritische Toxizität der Behandlung sowie beschleunigte Progression nach initialem Therapieansprechen suffizient erfasst werden. Viele Berichte aus dem HTA-Bereich sehen die Gesamtüberlebenszeit als entscheidenden Endpunkt. Daten zur Mortalität lagen im Jahr 2018 abgeschlossenen Verfahren nur in 14 der 54 Verfahren für „Vollbewertungen“ vor, d. h. für Arzneimittel ohne Orphan-Drug-Status. Alle Verfahren betrafen die Onkologie. Im Folgenden werden einige kritische Punkte bei der Bewertung der Mortalität diskutiert.

Zur patientenbezogenen Bewertung des Einflusses eines neuen Arzneimittels auf die Sterblichkeit ist eine Differenzierung nach der Überlebenszeit, der Überlebensrate, der krankheits-spezifischen Mortalität und dem Wert von Surrogatparametern erforderlich.

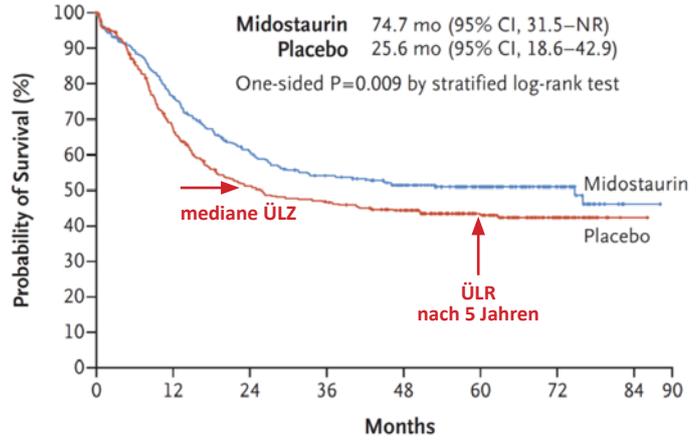
In vielen Studien wird der Einfluss eines neuen Arzneimittels auf die Sterblichkeit durch den Vergleich der medianen Überlebenszeit in den jeweiligen Studienarmen angegeben, vor allem bei nicht-kurativer Therapie. Ein alternativer Endpunkt ist die Überlebensrate nach einer festgelegten Anzahl von Jahren. Hazard Ratio (HR) ist der Quotient aus der Gesamtheit der berechneten Hazardwerte der verschiedenen Studienarme. In Abbildung 17 sind vier Beispiele für unterschiedliche Studienergebnisse aus der Onkologie dargestellt, zum Pankreas-karzinom [20], zur Akuten Myeloischen Leukämie [21], zur gezielten Therapie beim Melanom mit kurzfristigem Effekt [22] und zur Immuntherapie beim Melanom mit längerfristigem Effekt [23]. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant zugunsten des neuen Arzneimittels.

→ lesen Sie weiter auf S. 28

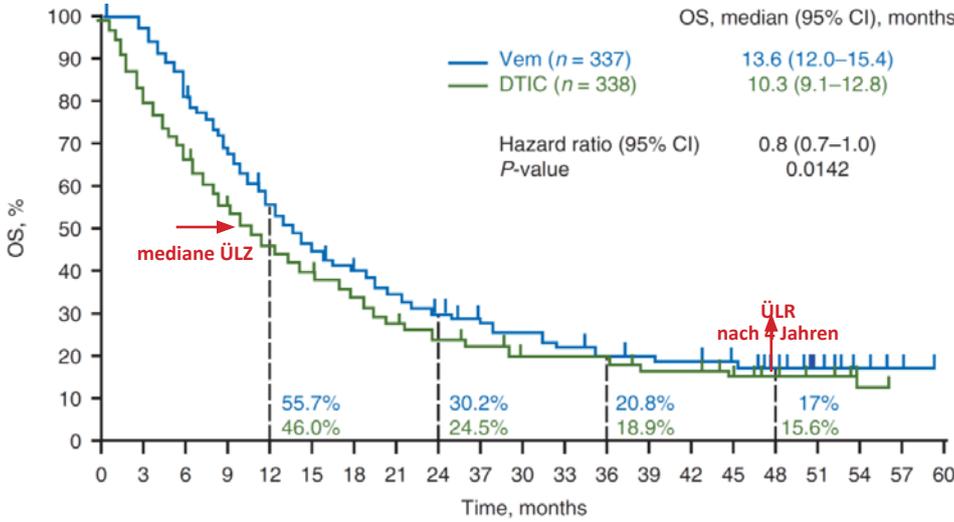
**A Pankreaskarzinom**



**B Akute Myeloische Leukämie**



**C Melanom**



**D Melanom**

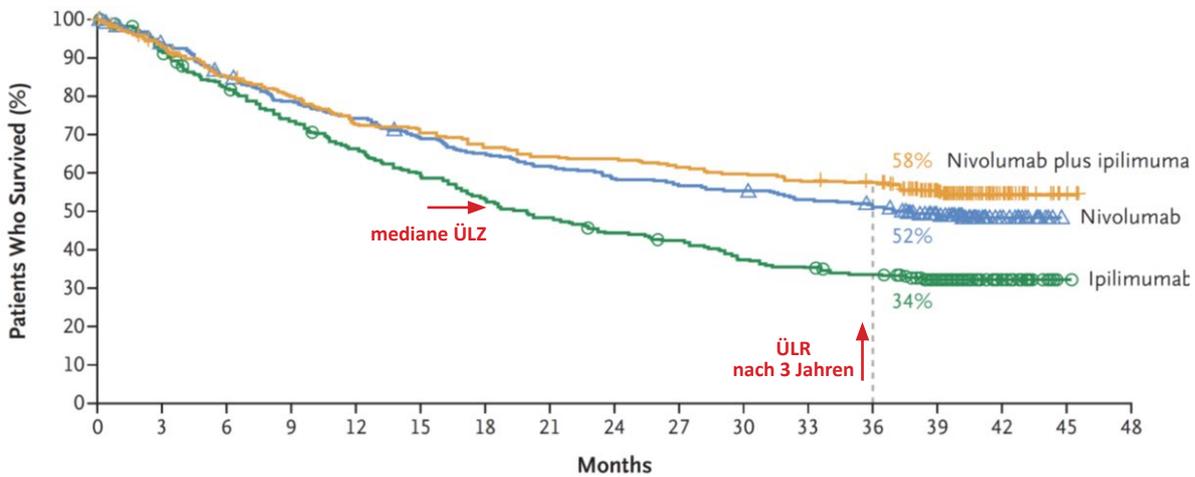


Abbildung 17: Beispiele von Überlebenskurven unterschiedlicher Arzneimittel in der Onkologie [20-23]

Die Beispiele illustrieren sehr unterschiedliche Ergebnisse. In Beispiel 17A wird die mediane Überlebenszeit um 10 Tage verlängert, in Beispiel 17B um fast 5 Jahre. Problem in Beispiel 17A ist, dass sich die beiden Kurven der Behandlungsarme gerade zum Zeitpunkt des Datenschnitts fast berühren, während in Beispiel 17B der Kontrollarm gerade unter der Median-Marke liegt und sich damit rechnerisch ein fast dramatischer Unterschied zugunsten von Midostaurin ergibt.

Die Abbildung 17C ist ein Beispiel für den kurzzeitigen Effekt eines Tyrosinkinase-Inhibitors mit Verlängerung der mittleren Überlebenszeit, Beispiel 17D ein Beispiel für nachhaltige Effekte eines Immuncheckpoint-Inhibitors. Die Ergebnisse der Studie in Beispiel 17D sind die bisher einzige Zulassungsindikation im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, zu der es drei Verfahren gab (2016, 2017, 2018). Die inhaltliche Frage in den Anhörungen war, ob der Zugewinn der Kombinationstherapie mit einer Langzeitüberlebensrate von 6% gegenüber der Monotherapie einen patientenrelevanten Nutzen darstellt. Gegenüber dem Endpunkt Gesamtüberlebenszeit haben die Endpunkte ereignisfreies und krankheitsfreies Überleben vor allem zwei Vorteile:

a) Erfassung von Therapieversagen und Therapie-assoziiierter Letalität

Ein zusammengesetzter Endpunkt integriert sowohl das Therapieversagen mit Krankheitsprogress oder Rezidiv als auch eine Therapie-assoziierte Letalität bei sehr intensiven Therapien z. B. bei der Induktionstherapie einer akuten myeloischen Leukämie oder einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation.

b) geringere Beeinflussung durch spätere Störfaktoren

Je länger die Überlebenszeit, umso höher der Einfluss anderer Faktoren auf den Endpunkt. Diese Faktoren können in Relation zur Grundkrankheit oder Folgen einer unabhängigen Komorbidität sein. Der Einfluss der Komorbidität auf den Endpunkt Überleben steigt mit zunehmendem Alter der Patienten.

Das krankheitsfreie Überleben wurde vom G-BA im Verfahren zu Pertuzumab in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms als Endpunkt anerkannt.

Ein großes Problem in der nachhaltigen Bewertung von neuen Arzneimitteln ist, dass die große Mehrzahl der Zulassungsstudie die Beobachtung der Patienten nach Erreichen des primären Studienendpunktes beendet. Ein relevanter methodischer Faktor bei der Beurteilung der Überlebenszeit ist die Postprogressionstherapie. Sie beschreibt die Behandlung nach der Studienphase mit dem neuen Arzneimittel. In vielen Studien zu neuen Arzneimitteln wird ein Crossover-Design verwendet. Das Modell sieht vor, dass Patienten bei Krankheitsprogress oder –rezidiv unter definierten Bedingungen nach dem jeweils anderen Arm behandelt werden können. Hintergrund des Crossover-Designs sind ethische Überlegungen. Bei der Testung von in Phase II-Studien sehr wirksamen neuen Konzepten ist es bedenklich, Patienten in einer Erkrankungssituation ohne andere wirksame Behandlungsoptionen die neue Therapieform bzw. das neue Arzneimittel vorzuenthalten. Patienten nehmen nicht primär aus altruistischen Gründen an einer Studie teil. Sie hoffen auf das neue Medikament und darauf, nicht im Placebo-Arm zu landen.

Die zum Umgang mit Daten aus Crossover-Studien entwickelten statistischen Verfahren wie Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM), Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW) oder das Two-Stage-Model geben Hinweise auf einen wahren Unterschied, wurden aber vom G-BA bisher nicht in den Festlegungen als Entscheidungsgrundlage akzeptiert.

In der Onkologie, aber auch in anderen Fachgebieten wie der Rheumatologie, stehen in zunehmendem Maße mehrere wirksame und zugelassene Arzneimittel auch für die Zweit-, Dritt- und weitere Therapielinien zur Verfügung. Eine Variante des Crossovers ist die nicht im Protokoll vorgesehene Postprogressionstherapie mit einem anderen, bereits zugelassenen Arzneimittel derselben neuen Wirkstoffklasse. Je länger die Überlebenszeit nach der Krankheitsprogression, umso höher die Wahrscheinlichkeit einer „Verwässerung“ des Endergebnisses durch weitere Ereignisse und Einflussfaktoren.

Da der Einfluss neuer Arzneimittel durch effektive Postprogressionstherapie unterschätzt wird, ist eine langfristige Dokumentation über den primären Studienendpunkt erforderlich.

### 5. 3. Morbidität

Die Bewertung des Einflusses neuer Arzneimittel auf die Morbidität ist der strittigste Endpunkt bei der frühen Nutzenbewertung. Während die Zulassungsbehörden eine Vielzahl von bildgebenden, laborchemischen und klinischen Parametern

akzeptieren, ist der G-BA hier restriktiv. Unterschiede in der Bewertung von Parametern der Morbidität zwischen Zulassung und früher Nutzenbewertung sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel	Indikation	EMA	G-BA
Abirateron	Prostatakarzinom	PFÜ	Symptomatik
Alectinib	Lungenkarzinom	PFÜ, RR, Remissionsdauer	Zeit bis zum ZNS Progress
Atezolizumab	Lungenkarzinom	ÜL	Symptomatik
Atezolizumab	Urothelkarzinom	RR	Symptomatik
Benralizumab	Asthma	Exazerbationen, OCS Reduktion	OCS Reduktion
Bezlotoxumab	Clostridium difficile	Rezidivrate	Heilung, Rezidivrate
Bictegravir/Emtricitabin/T.	HIV Infektion	Viruslast	
Bosutinib	Chronische Myeloische Leukämie	MMR, MCR	
Brodalumab	Plaque-Psoriasis	PASI Score	PASI Score
Cabozantinib	Nierenzellkarzinom	PFÜ	Symptomatik
Cabozantinib (Erstlinie)	Nierenzellkarzinom	PFÜ	
Cariprazin	Schizophrenie	Symptomatik, Rezidivrate	Symptomatik
Ceritinib	Lungenkarzinom	PFÜ	
Cladribin	Multiple Sklerose	RR, Rezidivrate	
Dapagliflozin	Diabetes mellitus	HbA <sub>1c</sub>	
Dapagliflozin/Metformin	Diabetes mellitus	HbA <sub>1c</sub> , Körpergewicht	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/..	HIV Infektion	Viruslast	
Dimethylfumarat	Plaque-Psoriasis	Krankheitsscore	
Dolutegravir/Rilpirivin	HIV Infektion	Viruslast	HIV Symptom-Index
Dupilumab	atopische Dermatitis	EASI-, SCORAD Score	EASI-, SCORAD Score
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/	HIV Infektion	Viruslast	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/	HIV Infektion	Viruslast	
Emicizumab	Hämophilie A	Blutungsrate	Blutungsrate
Ertugliflozin/Sitagliptin	Diabetes mellitus	HbA <sub>1c</sub>	
Evolocumab	Dyslipidämie	Blutfette, kardiovaskuläre Ereignisse	
Extrakt aus Cannabis	Multiple Sklerose	Spastik	Spastik
Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol	COPD	Atmung, Exazerbationen	
Glecaprevir/Pibrentasvir	Hepatitis C	Viruslast	
Glycopyrroniumbromid	Sialorrhoe	Speichelfluss	Speichelfluss
Guselkumab	Plaque-Psoriasis	PASI Score	PASI Score Reduktion
Hydrocortison	NNR-Insuffizienz	Blutspiegel	Symptomatik
Insulin glargin/Lixisenatid	Diabetes mellitus	HbA <sub>1c</sub>	
Ipilimumab (Kinder)	Melanom	Blutspiegel	
Ipilimumab (mit Nivolumab)	Melanom	PFÜ	

Tabelle 5: Vergleich von Parametern der Morbidität bei Zulassung (EMA) und Nutzenbewertung (G-BA)

Arzneimittel	Indikation	EMA	G-BA
Ixekizumab	Psoriasis-Arthritis	PASI Score	
Ledipasvir/Sofosbuvir	Hepatitis C	Viruslast	Viruslast, SVR
Lumacaftor/Ivacaftor	Zystische Fibrose	LCI <sub>2,5</sub> ; Chlor im Schweiß	LCI <sub>2,5</sub>
Nivolumab (mit Ipilimumab)	Melanom	PFÜ	
Nonacog beta pegol	Hämophilie B	Blutungsrate	
Ocrelizumab	Multiple Sklerose	Rezidivrate, Symptomatik	Behinderungs-progression
Olaparib	Ovarialkarzinom	PFÜ	
Patiromer	Hyperkaliämie	Kaliumspiegel	
Pembrolizumab	Urothelkarzinom	RR	Symptomatik
Perampanel	Epilepsie	Anfallshäufigkeit	
Pertuzumab	Mammakarzinom	DMFS	KFÜ, Rezidivrate
Ribociclib	Mammakarzinom	PFÜ	
Rurioctocog alfa	Hämophilie A	Blutungsrate	
Sarilumab	rheumatoide Arthritis	Symptomatik (ACR20, DAS28-ESR)	Symptomatik (DAS28-4,ESR)
Saxagliptin/Metformin	Diabetes mellitus	HbA <sub>1c</sub>	
Sofosbuvir	Hepatitis C	Viruslast	Viruslast, SVR
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilap- revir	Hepatitis C	Viruslast	Viruslast SVR
Sonidegib	Basalzellkarzinom	RR	
Tivozanib	Nierenzellkarzinom	PFÜ	Symptomatik
Tofacitinib	rheumatoide Arthritis	Symptomatik	Symptomatik

Tabelle 5: Vergleich von Parametern der Morbidität bei Zulassung (EMA) und Nutzenbewertung (G-BA)

ACR20 – Response Kriterien des American College of Rheumatology; DAS28-ESR – Disease activity Score; DMFS – Distant Metastasis Free Survival; KFÜ – krankheitsfreies Überleben; LCI2.5- Lung Clearance Index; EASI - Eczema Area and Severity Index; MCR – gute zytogenetische Remission; MMR – gute molekulare Remission; OCS – orale Glukosteroide; PASI Psoriasis Area Severity Index; PFÜ – progressionsfreies Überleben; RR – Remissionsrate; SCORAD - SCORing Atopic Dermatitis; SVR – Sustained Viral Response; PFÜ – progressionsfreies Überleben;

Die Zulassungsbehörden akzeptieren deutlich mehr Endpunkte der Morbidität als der G-BA. Insbesondere Laborwerte wie HbA<sub>1c</sub>, Blutfette, Kalium oder andere werden vom G-BA nicht als patientenrelevant akzeptiert, ebenso bildgebende Verfahren. Das führt dazu, dass auch darauf aufbauende Parameter wie Remissionsrate und progressionsfreies Überleben nicht als patientenrelevante Endpunkte akzeptiert werden.

Ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkte einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. Die Frage „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ ist die plakative Verkürzung einer umfangreichen und tiefen Diskussion. Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich nicht belegt [24, 25].

Validierte Laborwerte und bildgebende Diagnostikverfahren sind geeignet, die Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erfassen, oft Jahre vor dem Auftreten einer klinischen Symptomatik oder zum Tode führender Komplikation. Es ist Aufgabe der

Bewertung, bei jeder Erkrankung den Wert von Laborwerten und bildgebender Diagnostik zu beurteilen. Exemplarisch wurde dies vom G-BA bei der Bewertung neuer Arzneimittel bei der chronischen Hepatitis C etabliert. Die Viruseradikation (sustained viral response) korreliert langfristig mit der Reduktion des Auftretens von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom. Grundvoraussetzung für die Akzeptanz der Zeit bis zum Auftreten einer spezifischen Symptomatik als Endpunkt einer Zulassungsstudie und einer Nutzenbewertung ist die Verwendung einer validierten Messmethode.

Wenn gleichzeitig mit der Besserung des Laborparameters oder der bildgebenden Diagnostik eine Besserung der klinischen Symptomatik eintritt, ist der Bezug eindeutig. Progressionsfreies Überleben soll nur in Kombination mit anderen, direkt patientenrelevanten Parametern wie verbesserter Lebensqualität über mehrere Monate oder Symptomlinderung für die Bewertung des Therapienutzens herangezogen werden.

## 5. 4. Lebensqualität

Der Ausdruck „Lebensqualität“ ist relativ neu. Als Begriff wurde „Quality of Life“ Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts aus den USA übernommen. Lebensqualität ist in höchstem Maße subjektiv. In der Medizin stellt die Erfassung von Lebensqualität den Versuch dar, das subjektive Erleben von Gesundheit und Krankheit messbar zu machen. Aus der Vielzahl von regional, national und international entwickelten Fragebögen haben sich inzwischen einige Instrumente durchgesetzt, wurden validiert und werden flächendeckend in internationalen Studien eingesetzt. Das trifft allerdings nicht auf alle Fachgebiete zu. In **Abbildung 18** sind die Erfahrungen aus der Onkologie zur Erfassung von Lebensqualität in den Zulassungsstudien zusammengefasst.

### Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie

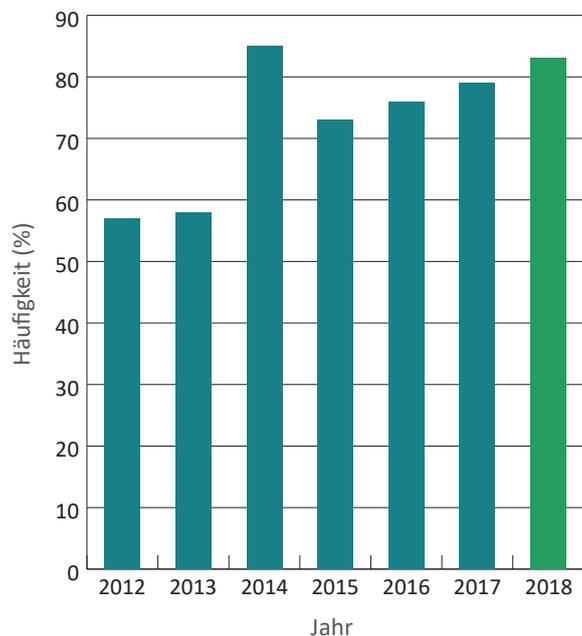


Abbildung 18: Erfassung der Lebensqualität in den Verfahren der Onkologie

Der Anteil von Verfahren mit standardisierter Erfassung der Lebensqualität ist seit Beginn des AMNOG-Verfahrens gestiegen und liegt in der Onkologie bei etwa 80%. Die Diskrepanz zur gewünschten Quote von 100% beruht vor allem darauf, dass in vielen Phase-II-Studien zu Arzneimitteln mit einem Orphan-Drug-Status die Erfassung der Lebensqualität nicht systematisch durchgeführt wird.

## 5. 5. Nebenwirkungen

Wir verwenden in dieser Schrift den Begriff ‚Nebenwirkung‘ synonym für „unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ oder „Toxizität“.

Jeder Therapieentscheidung liegt eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden zugrunde. Die Entscheidung obliegt dem Patienten in Diskussion mit dem Arzt. Grundlagen sind ausführliche und verständliche Informationen (Informed Consent). Sie betreffen auf der einen Seite die Wahrscheinlichkeit des Erreichens der vorher mit dem behandelnden Arzt festgelegten Therapieziele und auf der anderen Seite die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen.

Seit den 80er Jahren werden Nebenwirkungen standardmäßig im Rahmen klinischer Studien erfasst. Die Standardisierung reicht von der Erfassung, der Dokumentation und der Graduierung bis zur Terminologie.

Bei der umfassenden Dokumentation von Nebenwirkungen gibt es potenzielle und reale Schwachstellen. Dazu gehören:

- Nebenwirkungen überlappen mit Symptomen der Erkrankung.
- Besonders für den Patienten sind Nebenwirkungen schwer von Symptomen abzugrenzen.
- Durch Laboranalysen und/oder Bildgebung erfasste Nebenwirkungen auch im Schweregrad 3 oder 4 können asymptomatisch sein.
- In Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden sehr unterschiedliche Nebenwirkungen „summiert“, ohne Differenzierung des klinischen Schweregrads.
- Nicht alle vom Patienten erlebten Beeinträchtigungen werden vom Arzt erfasst.
- Die interindividuelle Variabilität in der Dokumentation von Nebenwirkungen ist hoch [26].

Alle diese Probleme beeinträchtigen auch die Bewertung von Nebenwirkungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Bedarf besteht bei der Lösung der inhaltlichen Probleme. Auch im Jahr 2018 wiederholte sich z. B. im Verfahren zu Nivolumab/Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom ein Entscheidungsmuster nach der „mathematischen“ Formel:

**Verlängerung der Überlebenszeit – Nebenwirkungen = Zusatznutzen nicht belegt**

In der Praxis werden Patienten vor dem Therapiestart ausführlich über den Nutzen und die Nebenwirkungen neuer Arzneimittel aufgeklärt. Der Patient entscheidet, wie wichtig ihm die mögliche Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen ist. Auch nach der Entscheidung für die Therapie mit einem neuen Arzneimittel kann er die Behandlung beim Auftreten belastender Nebenwirkungen jederzeit abbrechen. Oft können Nebenwirkungen auch durch Dosisreduktion beherrscht werden, ohne den Therapieerfolg zu gefährden.

Ein zweites Problem besteht darin, dass in der zusammenfassenden Bewertung potenziell kritische und gefährliche Nebenwirkungen mit weniger kritischen „summiert“ und deshalb nicht getrennt voneinander bewertet werden. Ein Beispiel aus der Diabetologie ist die Hypoglykämie als kritische Nebenwirkung versus Übelkeit oder Genitalinfekte als eher unkritische Nebenwirkungen. Das hat in den Verfahren zu den GLP-1-Rezeptoragonisten und den SGLT-2 Inhibitoren wiederholt zu negativeren Bewertungen geführt.

Dennoch ist die Erfassung der Nebenwirkungen ein ausgesprochen relevanter Aspekt in randomisierten klinischen Studien (RCT), da unerwünschte Wirkungen prinzipiell in den verschiedenen Armen der Studien in gleicher Weise erfasst und somit vergleichbar sind. Dabei müssen unterschiedliche Therapiedauern methodisch berücksichtigt werden. Studienprotokolle können Modifikationen bei unerwünschten Wirkungen vorsehen. So kann man auch erfassen, ob der mögliche Therapieeffekt nach Einführung der Modifikation noch Bestand hat.

## Schlussfolgerung und Diskussion

Für die nachhaltige Bewertung des Einflusses eines neuen Arzneimittels auf das Überleben ist eine inhaltliche Differenzierung erforderlich. Relevante Parameter sind

- mediane Überlebenszeit
- Überlebensrate nach 2, 5 oder mehr Jahren
- Berücksichtigung des Einflusses der dokumentierten Postprogressionstherapie.

Bei der Bewertung des Einflusses eines neuen Arzneimittels auf die Morbidität zeigen sich die größten Unterschiede zwischen Zulassung und früher Nutzenbewertung. Diskrepanzen betreffen vor allem die Bewertung von Endpunkten auf der Basis technischer Parameter wie Laborwerte oder Bildgebung.

Die Lebensqualität ist ein umfassender Parameter, geeignet zur Erfassung des Wertes aller neuen Arzneimittel. Voraussetzung sind validierte Instrumente und eine hohe Erfassungsquote. Am Beispiel der Onkologie wird deutlich, dass die zunehmende Anerkennung der Lebensqualität zu Änderungen in der Struktur von Zulassungsstudien geführt hat.

Die Bewertung von Nebenwirkungen im AMNOG-Prozess ist komplex, sowohl in der Bewertung der klinischen Relevanz als auch im Vergleich mit anderen Parametern. Formalisierte Bewertungen von Laborwerten und die Aufrechnung gegenüber klinischen Endpunkten sind erforderlich, bilden aber nicht immer die individuelle Nutzen-Risiko-Relation optimal ab.

## § 6. Nachhaltigkeit

### 6. 1. Neue Bewertungskategorien

#### 6. 1. 1. Zusatznutzen nicht belegt

##### 6. 1. 1. 1. Kein Zusatznutzen oder keine Daten?

Die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ kann zwei Begründungen haben:

1. Kein Zusatznutzen des neuen Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Basis von RCT oder methodisch hochwertiger indirekter Vergleiche in Bezug auf die vom G-BA gewählten Endpunkte
2. Kein Zusatznutzen aufgrund fehlender Daten oder methodischer Defizite zur Bewertung des neuen Arzneimittels gegenüber der ZVT; dazu gehören
  - keine randomisierte Studie, z. B. Zulassung auf der Basis von Phase-I/II-Studie(n)
  - keine randomisierte Studie im Vergleich zur ZVT
  - keine ausreichenden Daten in einer vom G-BA definierten Subgruppe

Wir haben diese Differenzierung für die Onkologie auf der Basis der Tragenden Gründe analysiert. Die Aufschlüsselung der Kategorie „Zusatznutzen nicht belegt“ nach diesen Kriterien für die Onkologie findet sich in **Tabelle 6**.

Zusatznutzen nicht belegt	N
kein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT festgestellt	28
fehlende Daten oder methodische Defizite	88
alle	116

Tabelle 6: Differenzierung der Kategorie „Zusatznutzen nicht belegt“ in der Onkologie

Die Analyse in der Onkologie zeigt, dass vor allem fehlende Daten und/oder methodische Defizite zur Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ führen. Auswertungen für andere Fachgebiete liegen bisher nicht vor.

Die Differenzierung dieser Kategorie ist besonders relevant im Rahmen der geplanten, elektronischen Arzneimittelinformationsverordnung (EAMIV). Die Entscheidung des behandelnden Arztes ist anders strukturiert, wenn er ein neues Arzneimittel verordnet, dessen Wert in einer randomisierten Studie nicht belegt wurde als für ein Arzneimittel, dessen Wert aufgrund fehlender Daten nicht belegt wurde. Im ersten Szenario muss er insbesondere die Wirtschaftlichkeit seiner Verordnung beachten. Im zweiten Szenario muss er zusätzliche Daten berücksichtigen, die z. B. nach dem Beschluss des G-BA publiziert wurden, und diese dokumentieren.

### 6. 1. 1. 2. Zusatznutzen nicht belegt, aber ...

Im letzten Jahr hatten wir ein neues Vorgehen analysiert und diskutiert, nach dem der G-BA die Tragenden Gründe genutzt hatte, um die Umstände eines therapeutischen Einsatzes trotz einer negativen Bewertung zu beschreiben. Diese Kategorie „Zusatznutzen nicht belegt, aber ...“ wurde auch im Jahr 2018 in dem kombinierten Verfahren zu Nivolumab + Ipilimumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms eingesetzt, siehe **Tabelle 7**.

Jahr	Arzneimittel	Indikation	Tragende Gründe
2017	Crizotinib	NSCLC, ROS-1 positiv	siehe [3]
	Dabrafenib	NSCLC, BRAF V600E+	siehe [3]
	Elbasvir / Grazoprevir	Hepatitis C	siehe [3]
	Nivolumab	Hodgkin Lymphom	siehe [3]
	Nivolumab	Urothelkarzinom	siehe [3]
	Pembrolizumab	Hodgkin Lymphom	siehe [3]
	Trametinib	NSCLC, BRAF V600E	siehe [3]
2018	Ipilimumab + Ipilimumab	Melanom	Eine Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.
	Nivolumab + Ipilimumab	Melanom	Eine Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

Tabelle 7: Zusätzliche Informationen zum Einsatz neuer Arzneimittel in den Tragenden Gründen

Acht der gesondert beschriebenen Arzneimittel kamen aus der Onkologie, ein Präparat wird bei der Hepatitis C eingesetzt.

Faktisch ist durch die inzwischen regelmäßige Verwendung dieses Wegs der positiven Bewertung eines Arzneimittels trotz der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ eine neue Kategorie geschaffen worden. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass jeder Verordner die Tragenden Gründe eines G-BA-Beschlusses in der Praxis liest bzw. kennt. Unklar ist auch, wie diese Kategorisierung im EAMIV abgebildet werden kann.

### 6. 1. 2. Zusatznutzen nicht quantifizierbar, aber ...

„Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ stellt eine Grauzone dar. In den Vorschlägen der pharmazeutischen Unternehmer bzw. des IQWiG findet sich gelegentlich der Zusatz „maximal beträchtlich“. Wir haben diese Kategorie graphisch zwischen „Zusatznutzen nicht belegt“ und „geringer Zusatznutzen“ angeordnet.

Im Jahr 2018 hat der G-BA in Verfahren von Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ mehrfach mit diesem Zusatz versehen:

„Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35 a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens ... auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung derzeit als nicht quantifizierbar ein.“ Betroffene Arzneimittel sind in **Tabelle 8** aufgelistet.

Beschlussjahr	Arzneimittel	Indikation
2018	allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	Graft-versus-Host Disease (GvHD)
	Niraparib	Ovarialkarzinom
	Obinutuzumab	Follikuläres Lymphom
	Velmanase alfa	$\alpha$ -Mannosidose

Tabelle 8: Ergänzung der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“

Drei der gesondert beschriebenen Arzneimittel kamen aus der Onkologie, ein Präparat wird bei einer hereditären Stoffwechselerkrankung eingesetzt.

Durch diese Formulierung deutet der G-BA an, dass dieses Arzneimittel nur aufgrund des Orphan-Drug-Status nicht die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ erhalten hat. Faktisch wird auch hier eine neue Kategorie geschaffen. Unklar ist, wie diese Kategorisierung im EAMIV abgebildet werden kann.

## 6.2. Neubewertungen

Neubewertungen sind im AMNOG vorgesehen. Anlässe sind:

- Ablauf einer im ersten Verfahren gesetzten Frist
- Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € bei Orphan Drugs
- Antrag des pharmazeutischen Unternehmers
- Antrag von Krankenkassen oder Leistungserbringern
- Änderung der Zulassung in derselben Indikation mit Einfluss auf die Nutzenbewertung

Die Anzahl von Neubewertungen 2018 ist in **Abbildung 19** dargestellt

### Neubewertungen (Befristungen, Umsatzschwelle, Antrag des pU)

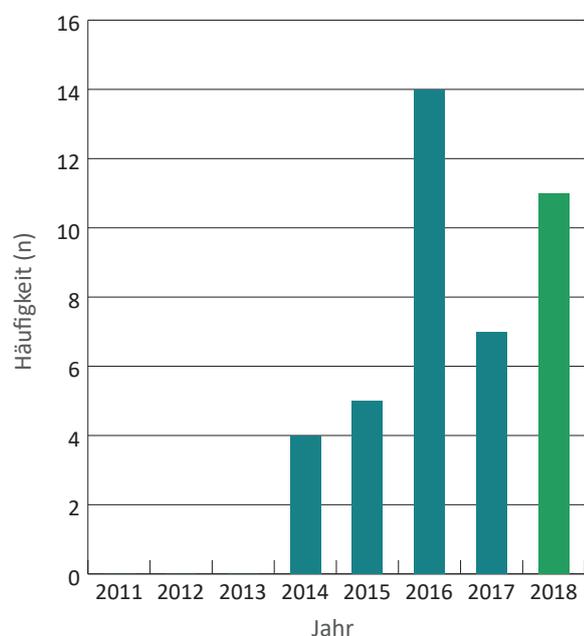


Abbildung 19: Neubewertungen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2018

Der Anlass für eine Neubewertung ist unterschiedlich. Die Gründe für die 40 Neubewertungen aus den Jahren 2011 – 2018 sind in **Tabelle 9** zusammengefasst.

	n	%
nach Fristablauf	25	62,5
Orphan Drug, Überschreiten der Umsatzgrenze	6	15
Antrag des pharmazeutischen Unternehmers	8	20
Änderung der Zulassung	1	2,5
alle	40	100

Tabelle 9: Gründe für die Neubewertungen 2011 – 2018

Dominierender Anlass für Neubewertungen ist der Fristablauf, 25 von 40 erneuten Verfahren (62,5%) wurden aus diesem Grund durchgeführt. Die häufigste Begründung für Befristungen ist eine Datenunsicherheit, insbesondere wenn Daten weiterer Studien oder Auswertungen der Zulassungsstudie nach längerer Beobachtungszeit in Aussicht stehen. Sechs von 40 Verfahren (15%) wurden bei Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status nach Überschreiten der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio. € durchgeführt. Acht der 40 Verfahren (20%) wurden auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wieder eröffnet, im Jahr 2018 vor allem aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnis (§14). Der Vergleich der Neubewertungen zum ersten Verfahren wird in **Kapitel 6.4** diskutiert.

### 6.3. Vergleich von Erst- und Neubewertungen

Im Jahr 2018 wurden 11 Arzneimittel Neubewertet nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist, nach Überschreiten der gesetzlich vorgeschriebenen Umsatzgrenzen bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Zulassung oder auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, siehe **Kapitel 6.3**. Die Ergebnisse aller Neubewertungen im Vergleich von erster und zweiter Bewertung aus den Jahren 2011 – 2018 sind in **Abbildung 20** gegenübergestellt. Die Einordnung in Richtung einer „besseren“ oder „schlechteren“ Bewertung richtet sich nach der Ordnung in **Abbildung 9**. Eine Neubewertung auf der linken Seite der Erstbewertung wird als „schlechter“, eine Neubewertung auf der rechten Seite von der Erstbewertung als „besser“ eingeordnet.

	geringer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Acidiniumbromid		●●●			●	
Afatinib		●●●●				●
Ataluren				●		
Axitinib		●		●		
Belatacept				●	●	
Blinatumomab					●	
Cabozantinib				●		
Carfilzomib					●●	
Ceritinib		●			●	
Crizotinib		●			●	
Dapagliflozin		●				
Dapagliflozin/ Metformin		●				
Daratumumab					●●	
Elosulfase				●		
Empagliflozin		●●●●●		●	●●●●	
Eribulin		●●			●	
Evolocumab						
Extrakt aus Cannabis sativa				●		
Fingolimod		●●			●	
Ibrutinib		●●●	●●		●	
Idelalisib		●●●	●●			
Lomitapid		●●●				
Macitentan		●				
Nivolumab(Melanom)		●				
Nivolumab (Melanom)	●					
Olaparib					●	
Osimertinib		●●			●	
Pomalidomid		●			●	
Regorafenib		●				
Retigabin		●				

Abbildung 20: Änderungen von Festlegungen zwischen erstem und zweitem Verfahren

	geringer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Ruxolitinib					●	
Saxagliptin		●●●●				
Saxagliptin/Metformin		●		●		
Secukinumab				●	●●	
Sitagliptin		●●●●		●		
Sitagliptin/Metformin		●●		●		
Tofacitinib		●				
Vemurafenib					●	
Vildagliptin		●				
Vismodegib		●		●		

- keine Änderungen gegenüber erster Bewertung
- höhere (bessere) Bewertung gegenüber erster Bewertung
- niedrigere (schlechtere) Bewertung gegenüber erster Bewertung
- Änderung der Definition der Subgruppe/Subpopulation

Änderungen der Neubewertung sind häufig. In 42 von 91 Subgruppen/Subpopulationen (46%) weicht die Neubewertung von der Erstbewertung ab. Änderungen fanden vor allem in Richtung einer besseren Bewertung statt, aber auch schlechtere Bewertungen bis zu einem „geringeren Nutzen als die Vergleichstherapie“ wurden vom G-BA festgelegt. Die Auswertung aller 40 neubewerteten Verfahren mit 91 Subgruppen/Subpopulationen ist in **Tabelle 10** zusammengefasst.

Vergleich der Neu- mit der Erstbewertung	Subgruppen/Subpopulationen	
	N	%
keine Änderung	49	54
Änderung der Definition von Subgruppen	8	9
niedrige (schlechtere) Bewertung	11	12
höhere (bessere) Bewertung	23	25
gesamt	91	100

Tabelle 10: Änderungen von Festlegungen zwischen erstem und zweitem Verfahren

## 6. 4. Vergleich der geschätzten Zahlen betroffener Patienten in Deutschland

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung müssen die pharmazeutischen Unternehmer eine Schätzung der Zahl von Patienten abgeben, die voraussichtlich im Laufe eines Jahres mit dem neuen Arzneimittel in der beantragten Indikation behandelt werden. Das IQWiG erstellt ebenfalls eine Berechnung, auch für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status. In **Abbildung 21** sind die Angaben der ersten und der erneuten Bewertung graphisch gegenübergestellt.

### Vergleich der geschätzten Patientenzahlen im 1. und 2. Verfahren

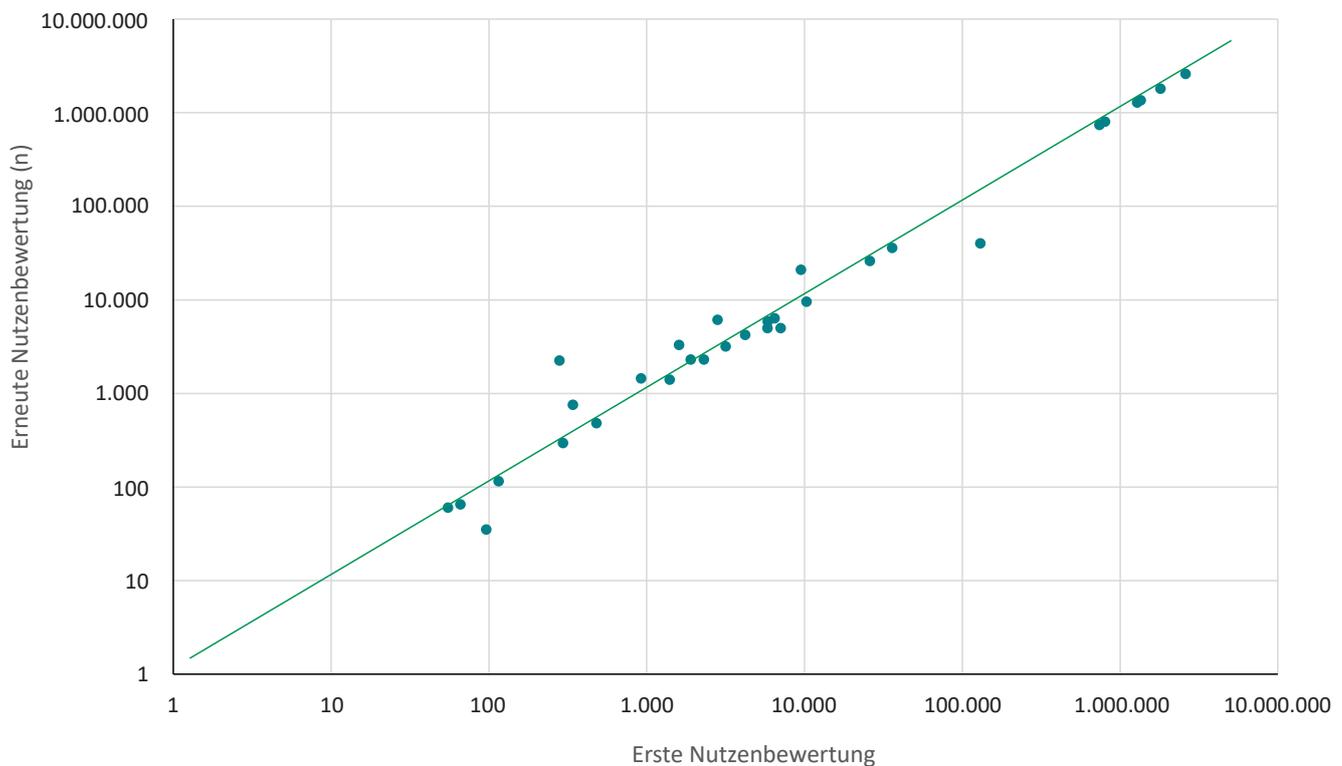


Abbildung 21: Vergleich der geschätzten Patientenzahlen im ersten und im zweiten Verfahren  
Ausgewertet wurden die 31 Verfahren, bei denen der G-BA in beiden Verfahren Angaben zur geschätzten Patientenzahl in seine Beschlüsse aufgenommen hat.

In 20 von 31 Verfahren (65%) waren die Zahlen identisch sind, in 6 Verfahren (19%) waren die Zahlen im erneuten Verfahren höher, in 5 Verfahren (16%) niedriger.

## 6. 5. Opt-Out und Marktrücknahmen

Alle Arzneimittel der frühen Nutzenbewertung wurden von der EU zugelassen, nachdem sie als wirksam und sicher eingestuft wurden. Dennoch stehen später nicht alle Arzneimittel den Patienten in der Bundesrepublik Deutschland zur Verfügung.

Im AMNOG-Verfahren ist für die pharmazeutischen Unternehmer ein sogenanntes Opt-out vorgesehen. Opt-Out beschreibt die Option für Hersteller, ihr Arzneimittel im Anschluss an die Veröffentlichung des Beschlusses im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung und noch vor Abschluss der Erstattungsbeitragsverhandlungen aus dem Handel zu nehmen. Das Opt-out steht in der Regel in direktem Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung.

Spätere Marktrücknahmen, d. h. die „Außer-Vertrieb-Stellung“, können jederzeit vorgenommen werden, auch Jahre nach der Zulassung. Ein Zusammenhang mit dem AMNOG-Verfahren ist möglich, es gibt aber auch zahlreiche andere Gründe. Sie reichen von Herstellungsproblemen über Änderungen der Firmenpolitik bis zu nicht erfüllten Gewinnerwartungen. **Tabelle 11** listet die 43 der 220 unterschiedlichen Arzneimittel auf, die in den 344 AMNOG-Verfahren bewertet wurden und dann vom Markt genommen wurden.

Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrücknahme außer Vertrieb	Wieder in Verkehr gebracht
Albiglutid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	
Alipogentiparvovec	Hyperlipoproteinämie Typ 1	Verfahren eingestellt		X	
Aliskiren/Amlodipin	Hypertonie	nicht belegt	X		
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	Graft versus Host Disease (GvHD)	nicht quantifizierbar		X	X
Ataluren	Muskeldystrophie Duchenne	nicht belegt	X		
Boceprevir	Chronische Hepatitis C	nicht quantifizierbar		X	
Bosutinib	Chronische myeloische Leukämie	nicht quantifizierbar		X	X
Brivaracetam	Epilepsie	nicht belegt		X	X
Bromfenac	Postoperative Entzündung, Auge	nicht belegt		X	
Canagliflozin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		
Canagliflozin/ Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		
Colestilan	Hyperphosphatämie	nicht belegt		X	
Collagenase	Dupuytren	nicht belegt	X		
Dasabuvir	Chronische Hepatitis C	gering, beträchtlich		X	
Elvitegravir/ Cobicistat	HIV Infektion	nicht belegt		X	
Empagliflozin/ Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		
Gaxilose	Diagnose der Hypolaktasie	nicht belegt	X		
Insulin degludec	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
Insulin degludec/ Liraglutid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	
Insulin glargin/ Lixisenatid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	

Tabelle 11: Marktrücknahmen von Arzneimitteln, die im AMNOG-Verfahren bewertet wurden

→ lesen Sie weiter auf S. 42

Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrücknahme außer Vertrieb	Wieder in Verkehr gebracht
lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	Wundheilung	nicht belegt		X	
Linaclotid	Reizdarmsyndrom	nicht belegt		x	
Linagliptin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		
Lixisenatid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	
Lomitapid	Hypercholesterinämie	nicht belegt	X		
Lurasidon	Schizophrenie	nicht belegt	X		
Mirabegron	Reizblase	nicht belegt		X	X
Necitumumab	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+	nicht belegt		X	X
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Chronische Hepatitis C	nicht belegt, gering, beträchtlich		X	
Osimertinib	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+	nicht belegt		X	X
Ospemifen	vulvovaginale Atrophie	nicht belegt	X		
Perampanel	Epilepsie	nicht belegt		X	X
Pitavastatin	Hypercholesterinämie	nicht belegt		X	X
Pomalidomid	Multiples Myelom	beträchtlich		X <sup>1</sup>	X
Regorafenib	Kolorektales Karzinom, GIST	nicht belegt	X	X	
Retigabin	Epilepsie	nicht belegt	X		
Simeprevir	Chronische Hepatitis C	nicht belegt, gering, beträchtlich		X	
Sipuleucel-T	Prostatakarzinom	nicht quantifizierbar		X	
Tafluprost/Timolol	Glaukom, okuläre Hypertension	nicht belegt	X		X
Telaprevir	Chronische Hepatitis C	nicht quantifizierbar		X	
Vildagliptin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
Vildagliptin/ Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
Vortioxetin	Depression	nicht belegt		X	

Tabelle 11: Marktrücknahmen von Arzneimitteln, die im AMNOG-Verfahren bewertet wurde

Alle „Opt-outs“ hatten keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Bei den vom Markt genommenen Präparaten (außer Vertrieb) muss kein zwingender Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung und der Marktrücknahme bestehen. Die große Mehrzahl dieser Präparate hatte ebenfalls die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“

erhalten. Ein Teil der Marktrücknahmen wurde zwischenzeitlich (Stand 2/2019) wieder rückgängig gemacht. Dazu gehören Bosutinib, Brivaracetam, Insulin degludec, Mirabegron, Necitumumab, Osimertinib, Perampanel, Pitavastatin, Pomalidomid, Tafluprost/Timolol, Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin.

## Schlussfolgerung und Diskussion

Der G-BA hat in den letzten Jahren sowohl in der Kategorie „Zusatznutzen nicht belegt“ als auch in „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ zusätzliche Formulierungen in die Beschlüsse eingeführt, die eine eigene Bewertung darstellen.

Neubewertungen machen etwa 15% der Verfahren der frühen Nutzenbewertung aus. Häufigster Anlass ist der Ablauf einer im Erstverfahren vom G-BA festgelegten Befristung.

Bei Neubewertungen wurden die Festlegungen in 46% der Subgruppen gegenüber der Erstbewertung geändert. Die Änderungen gehen sowohl in Richtung einer höheren als auch einer niedrigeren Bewertung. Die hohe Rate an Änderungen reflektiert die unsichere Datenlage bei vielen Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Markteinführung.

Auch die geschätzte Zahl der in Deutschland betroffenen Patienten wurde in 35% der Verfahren bei der Neubewertung geändert.

43 von 220 Arzneimitteln (19,5%), die Gegenstand früher Nutzenbewertungen waren, wurden zwischenzeitlich vom Markt genommen, entweder unmittelbar als „Opt-out“ oder als spätere Rücknahme. 13 dieser Arzneimittel stehen inzwischen wieder zur Verfügung. Die große Mehrzahl der vom Markt genommenen Arzneimittel hatte die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ erhalten.

## § 7. Literatur

1. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG), Bundesgesetzblatt Teil I vom 27. 12. 2010. [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&bk=Bundesanzeiger\\_BGBI&start=//\\*\[@attr\\_id=%27bgbl110s2262.pdf%27\]#\\_\\_Bundesanzeiger\\_BGBI\\_\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D\\_\\_1374326855765](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27]#__Bundesanzeiger_BGBI__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D__1374326855765)
2. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland – Subgruppen  
Definition, Analyse und Kriterienkatalog, 2016.  
[https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho\\_schriftenreihe\\_Bd8-2016\\_final.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf)
3. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011 – 2017, April 2018. [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Service/Publikationen/AWMF\\_AMNOG\\_210x297\\_36S\\_f\\_web\\_ok.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_210x297_36S_f_web_ok.pdf)
4. Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG), 2017 <http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2017/0195-17.pdf>
5. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/E/Referentenentwurf\\_Elektronische\\_Arzneimittelinformations-Verordnung\\_-\\_EAMIV.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/E/Referentenentwurf_Elektronische_Arzneimittelinformations-Verordnung_-_EAMIV.pdf)
6. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/G/GSAV\\_GE\\_Kabinett.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_GE_Kabinett.pdf)
7. LSG Berlin Brandenburg Az.: L 9 KR 72/16 KL vom 28.06.2017
8. [https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2018/2018\\_07\\_04\\_B\\_03\\_KR\\_20\\_17\\_R.pdf;jsessionid=105640F55F5C15D650E329A88C337E2E.2\\_cid294?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2018/2018_07_04_B_03_KR_20_17_R.pdf;jsessionid=105640F55F5C15D650E329A88C337E2E.2_cid294?__blob=publicationFile&v=3)
9. [https://ec.europa.eu/health/technology\\_assessment/eu\\_cooperation\\_de](https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/eu_cooperation_de)
10. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/filter/b--st-4-od--tg-/ab/30/>
11. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html>
12. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/gesundheitspolitik/stellungnahmen.html>
13. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/stellungnahmen-und-positionen/stellungnahmen/>
14. <https://www.dgn.org/rubrik-dgn/stellungnahmen>
15. <http://www.dgfe.org/home/>
16. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung>
17. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/index.html>
18. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland – Subgruppen  
Definition, Analyse und Kriterienkatalog (Band 8), 2016.  
[https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_schriftenreihe\\_Bd8-2016\\_final.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf)
19. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
20. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25:1960-1966, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525
21. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
22. Chapman PB, Robert C, Larkin S et al.: Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol* 28:2581-2587, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx339
23. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al.: Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1558-1568, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7
24. Gutman SI, Piper M, Grant et al.: Progression-free survival: What does it mean for psychological well-being or quality of life. *Methods Research Report*. AHRQ publication 13-EHC074-EF. 2013. PMID: 23678517
25. Kovic B, Jin X, Kennedy SA et al.: Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med* 178:1586-1596, 2018. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4710
26. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW et al.: Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. *Qual Life Res* 21:1159-1184, 2012. DOI: 10.1007/s11136-011-0031-4

## § 8. Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF+	Nachweis einer Mutation im Gen für das B-raf Protein
BSG	Bundessozialgericht
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Dgfe	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGGÖ	Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Gesellschaft für Kardiologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EGFR+	Nachweis einer aktivierenden Mutation im EGFR Gen
EGFR T790M+	Nachweis einer Mutation T790M im EGFR Gen
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GKV-AMVSG	GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hormonrezeptor
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	langwirksame Beta-Agonisten
LSG	Landessozialgericht
N	Anzahl
n. q.	nicht quantifizierbar
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Orphan Drugs	Arzneimittel für seltene Erkrankungen
RCT	Randomized Clinical Trial (randomisierte klinische Studie)
ROS1+	Nachweis einer Mutation im Gen für die ROS Kinase
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

# § Anhang A

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Neu-bewertung	Be-schluss-fassung
Abirateron (neues Anwendungsgebiet, hormonsensitiv)	Zytiga®	Prostatakarzinom			07.06.2018
Alectinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Alecensa®	Lungenkarzinom			21.06.2018
allogene, genetische modifizierte T Zellen	Zalmoxis®	GvHD	1		05.07.2018
Atezolizumab	Tecentriq®	Lungenkarzinom, Zweitlinie			16.03.2018
Atezolizumab	Tecentriq®	Urothelkarzinom			16.03.2018
Avelumab	Bavencio®	Merkelzellkarzinom	1		16.03.2018
Benralizumab	Fasenra®	Asthma			02.08.2018
Bezlotoxumab	Zinplava®	Clostridium difficile			20.09.2018
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Biktarvy®	HIV Infektion			20.12.2018
Bosutinib (neues Anwendungsgebiet)	Bosulif®	Chronische Myeloische Leukämie			22.11.2018
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet)	Adcetris®	CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom	1		05.07.2018
Brodalumab	Kyntheum®	Plaque-Psoriasis			01.03.2018
Burosumab	Crysvita®	Hypophosphatämie	1		04.10.2018
Cabozantinib (Nierenzellkarzinom, Neubewertung nach Fristablauf)	Cabometyx®	Nierenzellkarzinom		1	05.04.2018
Cabozantinib (Nierenzellkarzinom, neues Anwendungsgebiet)	Cabometyx®	Nierenzellkarzinom			06.12.2018
Carfilzomib (erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung)	Kyprolis®	Multiples Myelom	1	1	15.02.2018
Cariprazin	Reagila®	Schizophrenie			04.10.2018
Cenegermin	Oxervate®	Keratitis	1		03.05.2018
Ceritinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Zykadia®	Lungenkarzinom			01.02.2018
Cladribin	Mavenclad®	Multiple Sklerose			17.05.2018
Dapagliflozin (erneute Nutzenbewertung §14)	Forxiga®	Diabetes mellitus		1	21.06.2018
Dapagliflozin/Metformin (erneute Nutzenbewertung §14)	Xigduo®	Diabetes mellitus		1	21.06.2018
Daratumumab (erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung)	Darzeva®	Multiples Myelom	1	1	15.02.2018
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Symtuza®	HIV Infektion			16.03.2018
Darvadstrocel	Alofisel®	Morbus Crohn	1		06.12.2018

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Neu-bewertung	Be-schluss-fassung
Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet)	Tecfidera®	Plaque-Psoriasis			16.03.2018
Dolutegravir/Rilpirivin	Juluca®	HIV Infektion			06.12.2018
Dupilumab	Dupixent®	atopische Dermatitis			17.05.2018
Elosulfase alpha (erneute Nutzen-bewertung)	Vimizim®	Mukopolysaccharidose Typ IVA	1	1	16.03.2018
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (neues Anwendungsgebiet, ab 6 Jahre)	Genvoya®	HIV Infektion			05.07.2018
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet, ab 12 Jahre)	Stribild®	HIV Infektion			03.05.2018
Emicizumab	Hemlibra®	Hämophilie A			20.09.2018
Ertugliflozin/Sitagliptin	Steglujan®	Diabetes mellitus Typ 2			01.11.2018
Evolocumab (erneute Nutzen-bewertung nach §14)	Repatha®	Dyslipidämie		1	06.09.2018
Extrakt aus Cannabis (Neubewertung nach Fristablauf)	Sativex®	Multiple Sklerose		1	01.11.2018
Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol	Trelegy Ellipta®	COPD			16.08.2018
Glecaprevir/Pibrentasvir	Maviret®	Chronische Hepatitis C			01.02.2018
Glycerolphenylbutyrat	Ravicti®	Harnstoffzyklusstörungen	1		16.08.2018
Glycopyrroniumbromid	Sialanar®	Sialorrhoe			20.09.2018
Guselkumab	Tremfya®	Plaque-Psoriasis			17.05.2018
Hydrocortison	Alkindi®	Nebennierenrindeninsuffizienz			01.11.2018
Inotuzumab Ozogamicin	Besponsa®	Akute Lymphatische Leukämie	1		18.01.2018
Insulin glargin/Lixisenatid	Suliqua®	Diabetes mellitus Typ 2			16.08.2018
Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet, ab 12 Jahre)	Yervoy®	Melanom			02.08.2018
Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet, in Kombination mit Nivolumab)	Yervoy®	Melanom			20.12.2018
Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis)	Taltz®	Psoriasis-Arthritis			16.08.2018
Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet, ab 12 Jahre)	Harvoni®	Chronische Hepatitis C			15.02.2018
Letemovir	Premyvis®	CMV Infektion	1		02.08.2018
Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, ab 6 Jahre)	Orkambi®	Zystische Fibrose			02.08.2018
Midostaurin	Rydapt®	Akute Myeloische Leukämie	1		05.04.2018

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Neu-bewertung	Be-schluss-fassung
Midostaurin	Rydapt®	Systemische Mastozytose	1		05.04.2018
Niraparib	Zejula®	Ovarialkarzinom	1		07.06.2018
Nivolumab (Melanom, in Kombination mit Ipilimumab, nach Fristablauf)	Opdivo®	Melanom		1	20.12.2018
Nonacog beta pegol	Refixia®	Hämophilie B			19.04.2018
Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet, follikuläres Lymphom, Erstlinie)	Gazyvaro®	FL	1		05.04.2018
Ocrelizumab	Ocrevus®	Multiple Sklerose			02.08.2018
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, erneute Nutzenbewertung)	Lynparza®	Ovarialkarzinom		1	06.12.2018
Patiromer	Veltassa®	Hyperkaliämie			20.09.2018
Pembrolizumab (Urothelkarzinom)	Keytruda®	Urothelkarzinom			16.03.2018
Perampanel (neues Anwendungsgebiet; Zusatztherapie ab 12 Jahren)	Fycompa®	Epilepsie			17.05.2018
Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet, adjuvant)	Perjeta®	Mammakarzinom			20.12.2018
Ribociclib	Kisqali®	Mammakarzinom			16.03.2018
Rurioctocog alfa	Adynovi®	Hämophilie A			01.11.2018
Sarilumab	Kevzara®	rheumatoide Arthritis			15.02.2018
Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet, in Kombination mit anderen Arzneimitteln)	Komboglyze®	Diabetes mellitus Typ 2			01.02.2018
Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet, ab 12 Jahre)	Sovaldi®	Chronische Hepatitis C			05.04.2018
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Vosevi®	Chronische Hepatitis C			15.02.2018
Sonidegib	Odomzo®	Basalzellkarzinom			02.08.2018
Telotristatethyl	Xermelo®	Karzinoid, NET	1		05.04.2018
Tivozanib	Fotivdo	Nierenzellkarzinom			19.04.2018
Tofacitinib (nach Fristablauf, Patientenspopulation b2)	Xeljanz®	Rheumatoide Arthritis		1	01.11.2018
Velmanase alfa	Lamzede®	a-Mannosidose	1		20.12.2018

## § Anhang B

Substanz	Addendum/ Amendment	Befristung (Jahre)	Zusatznutzen						Zahl der SG*
			geringerer	nicht belegt	nicht quanti- fizierbar	gering	beträcht- lich	erheb- lich	
Abirateron	1						1	1	
Alectinib	1				1			1	
allogene, genetische modifizierte T Zellen	1	3,5			1			1	
Atezolizumab (NSCLC)	1			1			1	2	
Atezolizumab (Urothel- karzinom)	1			1		1		2	
Avelumab	1				2			2	
Benralizumab	1			1		1		2	
Bezlotoxumab						1		1	
Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1			2				2	
Bosutinib		2,5		1				1	
Brentuximab Vedotin	1					1		1	
Brodalumab	1			1	1			2	
Burosumab	2	1			1			1	
Cabozantinib (Neubewertung)	2					1		1	
Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet)	1	0,5		2				2	
Carfilzomib	1						2	2	
Cariprazin	1			2		1		3	
Cenegermin					1			1	
Ceritinib				1				1	
Cladribin				2				2	
Dapagliflozin				1				1	
Dapagliflozin/Metformin				1				1	
Daratumumab	1	3,5		1			1	2	
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/T.				4				4	
Darvadstrocel	1				1			1	
Dimethylfumarat				2				2	
Dolutegravir/Rilpivirin				1				1	
Dupilumab							1	1	
Elosulfase alpha						1		1	
Elvitegravir/Cobicistat/E. (ab 6 Jahre)				2				2	
Elvitegravir/Cobicistat/E. (ab 12 Jahre)				1				1	

Substanz	Addendum/ Amendment	Befristung (Jahre)	Zusatznutzen						Zahl der SG*
			geringerer	nicht belegt	nicht quanti- fizierbar	gering	beträcht- lich	erheb- lich	
Emicizumab	1			1	1				2
Ertugliflozin/Sitagliptin				1					1
Evolocumab				3					3
Extrakt aus Cannabis							1		1
Fluticason/Umeclidini- um/Vilanterol	1			1					1
Glecaprevir/Pibrentasvir				7					7
Glycerolphenylbutyrat					1				1
Glycopyrroniumbromid					1				1
Guselkumab	1						2		2
Hydrocortison				1					1
Inotuzumab Ozogamicin							1		1
Insulin glargin/Lixise- natid				2					2
Ipilimumab (ab 12 Jahre)				1					1
Ipilimumab (Kombinati- on mit Nivolumab)			1	2					3
Ixekizumab	1			2			1		3
Ledipasvir/Sofosbuvir				2	2				4
Letermovir	1				1				1
Lumacaftor/Ivacaftor	1				1				1
Midostaurin							1		1
Midostaurin					1				1
Niraparib		2,5			1				1
Nivolumab			1						1
Nonacog beta pegol				1					1
Obinutuzumab					1				1
Ocrelizumab	1			1			2		3
Olaparib							1		1
Patiomer				1					1
Pembrolizumab				1			1		2
Perampanel				1					1
Pertuzumab	1	3					1		1
Ribociclib	1	1		1					1
Ruriococog alfa				1					1

Substanz	Addendum/ Amendment	Befristung (Jahre)	Zusatznutzen					Zahl der SG
			geringerer	nicht belegt	nicht quanti- fizierbar	gering	beträcht- lich	
Sarilumab				3			1	4
Saxagliptin/Metformin				1				1
Sofosbuvir					2			2
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir	1			6				6
Sonidegib				1				1
Telotristatethyl					1			1
Tivozanib	1			3				3
Tofacitinib	1			1				1
Velmanase alfa					1			1

## Impressum

**Herausgeber:** AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) e. V. und DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

**Verantwortlich** im Sinne des Presserechts:  
Prof. Dr. med. Rolf **Kreienberg**, Präsident der AWMF

**Verfasser:**  
Prof. Dr. med. Bernhard **Wörmann**, Vorsitzender der Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“  
Prof. Dr. med. Michael **Hallek**, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

**Fotos:** AWMF (S. 3), DGHO/Marc Volk (S.3)

**Gestaltung & Satz:** Caroline **Schwämmlein**

Die für die Berufsbezeichnungen verwendete männliche oder weibliche Form richtet sich nach der Mehrzahl der Angehörigen der jeweiligen Gruppe. Auf die Verwendung beider Geschlechtsformen wird mit Blick auf die bessere Lesbarkeit des Textes verzichtet.

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften) e.V.

Geschäftsstelle der AWMF  
Birkenstraße 67, 10559 Berlin  
Tel: 030 2009-7777  
FAX: 030 2009-7778  
[www.awmf.org](http://www.awmf.org)  
[office@awmf.org](mailto:office@awmf.org)

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.

Geschäftsstelle der DGHO  
Berolinahaus, Alexanderplatz 1, 10178 Berlin  
Tel: 030 27 87 60 89 27  
Fax: 030 27 87 60 89 18  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

